

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

**Transfemoraler Aortenklappenersatz mittels Ballon-expandierbarer
Bioprothese der zweiten versus dritten Generation bei Patienten mit
hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Magda Zadrozny

aus

Krefeld

2018

.....

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatte:r Prof. Dr. med. Julinda Mehilli

Mitberichterstatte:r Prof. Dr. med. Peter Überfuhr
Prof. Dr. med. Nikolaus Haas
Prof. Dr. med. Bernhard Michael Kemkes

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 08.03.2018

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung und Hintergrund	9
1.1 Ätiologie und Prävalenz der Aortenklappenstenose	9
1.2 Pathogenese der Aortenklappenstenose	11
1.3 Symptomatik und klinische Manifestation der Aortenklappenstenose .	14
1.4 Therapie der Aortenklappenstenose	15
1.5 Bedeutung der TAVI Prozedur bei hochrisiko- und inoperablen Patienten.....	20
1.6 Bedeutung der paravalvulären post-interventionellen Aortenklappenregurgitation für den klinischen Verlauf.....	27
1.6.1 Häufigkeit der paravalvulären Insuffizienz nach TAVI.....	30
1.6.2 Unterschiede zwischen den Klappentypen	32
1.6.3 Klinische Bedeutung	36
1.6.4 Technische Verbesserung der Prothese Sapien 3 versus XT	39
2 Ziel der Studie.....	41
3 Methoden.....	42
3.1 Patientenpopulation.....	42
3.2 Präinterventionelle Beurteilung	43
3.2.1 Echokardiografie.....	44
3.2.2 Computertomografie	46

3.2.3	Laboruntersuchung.....	48
3.2.4	Anamnese und klinische Untersuchung.....	49
3.3	Beschreibung des Device und prozedurale Details	51
3.4	Definitionen und Interessenpunkte	53
3.5	Patientennachsorge	61
4	Statistische Auswertung.....	62
5	Ergebnisse.....	63
5.1	Baseline Charakteristika und prozedurale Details	63
5.2	Prozedurale Komplikationen und 30-Tage klinisches Outcome	68
6	Diskussion	74
7	Zusammenfassung	78
8	Literaturverzeichnis.....	79
9	Abbildungsverzeichnis	84
10	Tabellenverzeichnis	86
11	Danksagung.....	87
12	Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

AI	Aortenklappeninsuffizienz
AP	Angina pectoris
AS	Aortenklappenstenose
AV	Atrioventrikulär
BMI	Body Mass Index
BNP/proBNP	Brain Natriuretic Peptide
CI	Confidence Interval
CK-MB	Creatinin-Kinase vom Untertyp MB
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
CW-Doppler	Continuous-wave Doppler
DSCT	Dual Source Computertomografie
ECS	European Society of Cardiologists
EKG	Elektrokardiografie
EuroSCORE II	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II
Fr	French
HR	Hazard Ratio
KHK	Koronare Herzerkrankung
KM	Kontrastmittel
LAO	Left Anterior Oblique

LCA	Left Coronary Artery
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MDCT	Multislice Detector Computed Tomography
MI	Myokardinfarkt
Min	Mindestens
M-Mode	Motion Mode
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
NYHA	New York Heart Association
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PISA	Proximal Isovelocity Surface Area
PVL	Paravalvular Leakage
P2Y12-Loading	Aufsättigung mit Hemmern des P2Y12-Adenosinrezeptors
RAO	Right Anterior Oblique
RCA	Right Coronary Artery
Std.	Stunde
STS	Society for Thoracic Surgeons
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TAVI	Transfemoral Aortic Valve Implantation
TEE	Transoesophageale Echokardiografie

TIA	Transiente Ischämische Attacke
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TTE	Transthorakale Echokardiografie
VARC-2	Valve Academic Research Consortium 2
vs.	versus

1 Einleitung und Hintergrund

1.1 Ätiologie und Prävalenz der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose ist das häufigste Herzklappenvitium des Erwachsenen. Auch wenn die Prävalenz der Aortenklappenstenose in der 5. Lebensdekade nur 0,2% beträgt, nimmt die Erkrankungshäufigkeit im Alter sehr stark zu, sodass in der 8. Lebensdekade die Erkrankungs-Prävalenz bereits bei 9,8% liegt (Otto and Prendergast 2014). Somit ist die Aortenklappenstenose eine im Alter häufige und ernstzunehmende Erkrankung, die mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (Gilard, Eltchaninoff et al. 2012, Otto and Prendergast 2014).

Die Ätiologie der Aortenklappenstenose kann man in kongenitale und erworbene Vitien unterteilen (Abbildung 1). Diese Einteilung ist insofern von Relevanz, als dass die durch kongenitale Klappenanomalien verursachte Stenosierung wesentlich früher symptomatisch wird, häufig mit einer Aortendilatation einhergeht und entsprechend früher einer Therapie bedarf (Kang, Song et al. 2013).

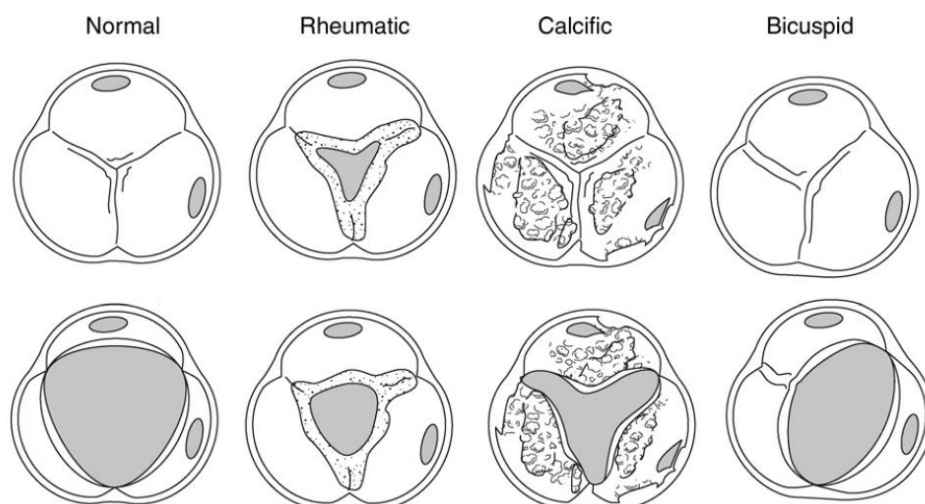


Abbildung 1: Ätiologie der Aortenklappenstenose: Morphologie der rheumatischen, kalzifizierten und bikuspiden Aortenklappenstenose (Otto and Prendergast 2014)

Die Rate der angeborenen Aortenklappenvitien ist konstant und stellt einen kleineren Teil der relevanten Aortenklappenstenose dar. Die Aortenklappe kann kongenital abnorm angelegt sein mit einer oder zwei (Unikuspidie, Bikuspidie) anstatt von drei Taschenklappen. Die Taschenklappen können auch von Geburt an ungleich groß angelegt sein und Verwachsungen der Kommissuren aufweisen. Die sehr selten auftretende einzeln angelegte Taschenklappe der Aortenklappe wird bereits im ersten Lebensjahr symptomatisch und ist die häufigste zum Tode führende Aortenklappenstenose beim Kind (Christen and Lerch 2006). Es zeigt sich, dass bei etwa 1% der Population die Aortenklappe bikuspid angelegt ist und fast jeder Patient mit einer bikuspiden Klappe im Laufe des Lebens einen Klappenersatz benötigt (Otto and Prendergast 2014).

1.2 Pathogenese der Aortenklappenstenose

In den letzten 50 Jahren hat sich das Bild der Pathogenese der erworbenen Aortenklappenstenose gewandelt. Während bis 1970 das rheumatische Fieber die Hauptursache für die Aortenklappenstenose war, ist seither durch konsequente antibiotische Therapie von Streptokokken-Infektionen die Zahl der rheumatisch veränderten Klappen stark zurückgegangen. Heutzutage ist der Hauptanteil der Aortenklappenstenosen durch degenerative Veränderungen verursacht. Die Forschungsgruppe um Otto et al. konnte 1994 zeigen, dass die pathologischen Verkalkungen auf den Klappensegeln in vieler Hinsicht arteriosklerotischen Plaques ähneln (Otto, Kuusisto et al. 1994). In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass die Aortenklappenstenose und die koronare Arteriosklerose teilweise dieselben Risikofaktoren aufzeigen (Aronow, Ahn et al. 2001). Während jedoch bei der koronaren Herzerkrankung häufig eine Ruptur des Plaques zum akuten Erkrankungsereignis führt, ist es bei der Aortenklappenstenose die fortschreitende Kalzifizierung bis hin zur Bildung von knorpel- und knochenartigen Strukturen, welche in einer Versteifung der Klappensegel und damit in einer Stenosierung resultiert (Mohler, Gannon et al. 2001). In molekulargenetischen Untersuchungen konnte ein spezifischer Lipoprotein(a)-Polymorphismus entdeckt werden, welcher mit erhöhten Lipoprotein(a)-Werten im Blut einhergeht und gleichzeitig mit der erhöhten Inzidenz einer Aortenklappenstenose vergesellschaftet ist (Thanassoulis, Campbell et al. 2013). Aus all diesen Erkenntnissen konnte geschlossen werden, dass die Erkrankung von normalen Klappensegeln über das Zwischenstadium der Aortensklerose durch oxidative Belastung und Schärstress sowie einer permanenten Entzündungsreaktion letztlich in einer Aortenklappenstenose mit valvulärer Obstruktion resultiert (Abbildung 2) (Otto and Prendergast 2014).

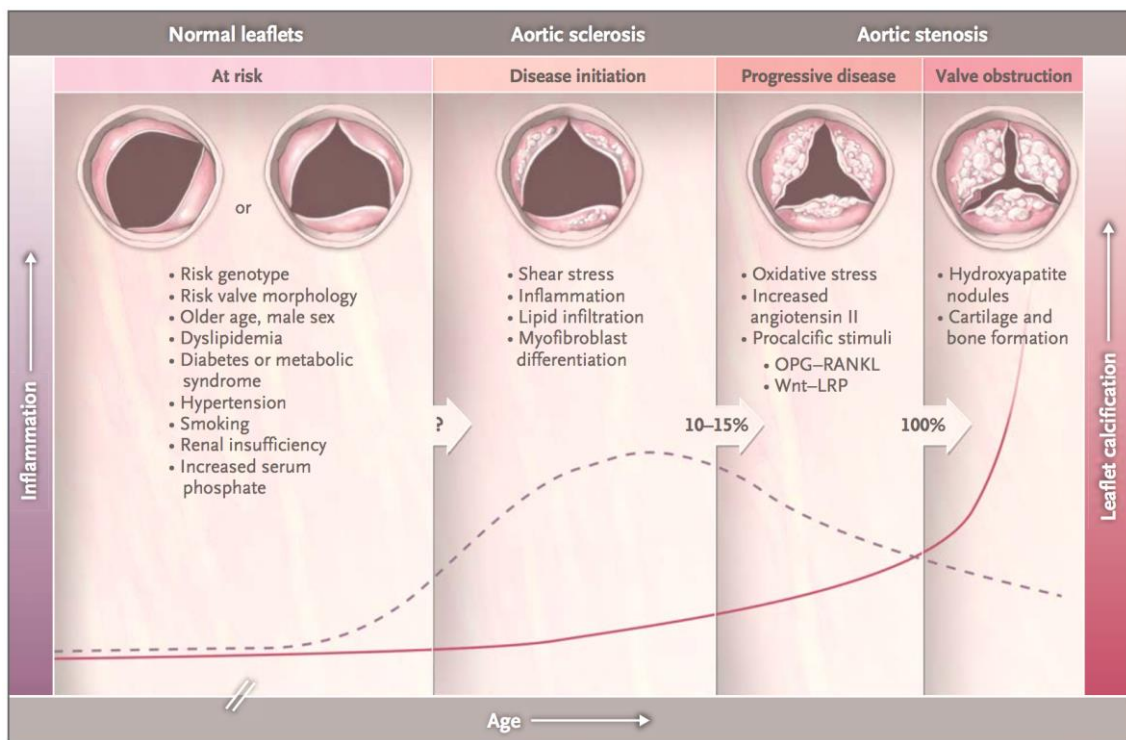


Abbildung 2: Pathogenese der Aortenklappenkalzifizierung (Otto and Prendergast 2014)

Eine relevante Veränderung, welche mit dem Wandel in der Pathogenese einherging, resultierte darin, dass nun wesentlich ältere Patienten an der Aortenklappenstenose erkranken. Der Erkrankungsgipfel, der bei Patienten mit rheumatisch degenerierten Klappen bei etwa 60 Jahren lag, trat nun bei Patienten mit arteriosklerotisch degenerierten Klappen 15 Jahre später auf, sodass ein Großteil der Patienten erst nach dem 75. Lebensjahr einen Klappenersatz benötigt. Dies birgt die Gefahr der Multimorbidität und eines stark erhöhten Operationsrisikos (Malouf, Le Tourneau et al. 2012).

Bezeichnend für alle Formen der Aortenklappenstenose ist eine Reduktion der Klappenöffnungsfläche unter $1,5 \text{ cm}^2$ und konsekutiv eine Erhöhung des Druckgradienten über der Klappe. Dadurch ist der Blutfluss vom linken Ventrikel in den Körperkreislauf reduziert. Die Degeneration der Klappensegel schreitet meist sehr langsam ohne symptomatisch zu werden über Dekaden hinweg fort.

Wegen des konstant erhöhten systolischen Druckes und der dadurch resultierenden Druckbelastung des linken Herzkammermuskels kommt es zu einer linksventrikulären Myokardhypertrophie. Da bei der kompensierten Aortenklappenstenose das Herzzeitvolumen und enddiastolische Volumen erst spät verringert ist, treten Symptome meist nur bei fortgeschrittener Erkrankung auf.

1.3 Symptomatik und klinische Manifestation der Aortenklappenstenose

Meist äußert sich eine schwere Aortenklappenstenose mit Angina pectoris, Synkopen oder Belastungsdyspnoe (Leon, Smith et al. 2010).

Als Angina pectoris (AP) bezeichnet man einen plötzlich aufgetretenen thorakalen Schmerz und Engegefühl, welches bei über einem Drittel der Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose das zuerst auftretende Symptom ist. Angina pectoris entsteht, wenn ein myokardialer Sauerstoffmangel vorliegt. Bei der hochgradigen Aortenklappenstenose kommt dieser im Wesentlichen durch zwei Mechanismen zu Stande: zum einen liegt durch die linksventrikuläre Myokardhypertrophie ein erhöhter Sauerstoffbedarf vor, zum anderen ist das Sauerstoffangebot erniedrigt, da die koronare Reserve eingeschränkt ist. Dies ist dadurch erklärbar, dass bei einer hochgradigen Aortenklappenstenose die Koronarperfusion durch den erhöhten diastolischen Druck und die damit verbundene Relaxationsstörung um bis zu 50% gedrosselt ist (Ishihara, Zile et al. 1992).

Als Synkope wird ein kurzzeitiger spontan reversibler Bewusstseinsverlust bezeichnet, welcher meist durch eine Minderperfusion des Gehirns verursacht wird. Bei der Aortenklappenstenose resultiert diese aus einem zu niedrigen systemischen Blutdruck, welcher meist durch die periphere Vasodilatation unter Belastung entsteht, da dann wegen des hohen Druckes über der Aortenklappe das Auswurf-Volumen nicht adäquat gesteigert werden kann (Park, Enriquez-Sarano et al. 2013).

Ein weiteres Symptom der Aortenklappenstenose ist die Atemnot, welche durch die systolische und diastolische Dysfunktion verursacht wird. Wenngleich nicht abschließend geklärt, geht man davon aus, dass es durch die Diskrepanz zwischen der Nachlast zu einem verringerten Auswurfvolumen kommt. Dadurch wird konsekutiv der Füllungsdruck erhöht. Darüber hinaus kommt es zu einer Herzinsuffizienz durch nicht mehr ausreichende Kontraktilität der hypertrophierten Myozyten (Zile and Brutsaert 2002).

1.4 Therapie der Aortenklappenstenose

Wird eine Aortenklappenstenose symptomatisch, versterben 50% der Patienten innerhalb von 2 Jahren ohne Klappenersatz, welcher die einzige kausale Therapie darstellt (Carabello 2013). Mit Entdeckung der genetischen Komponente, insbesondere im Lipidstoffwechsel und der entzündlichen Reaktion im Sinne arteriosklerotischer Veränderungen, hatte man sich Fortschritte in der medikamentösen Therapie erhofft. Bislang konnte jedoch keine medikamentöse Therapie in klinischen Studien einen Vorteil bei der Prävention oder Therapie der Aortenklappenstenose zeigen (Otto and Prendergast 2014). Somit wird deutlich, wie wichtig der Klappenersatz für das Überleben des Patienten ist. Bis zur Einführung des transfemorale Aortenklappenersatzes (TAVI) durch Alain Cribier und seine Kollegen im Jahr 2002 war die Operation am offenen Herzen die einzige Möglichkeit des Aortenklappenersatzes. Da die Aortenklappenstenose eine Erkrankung des höheren Alters ist und somit oft bei einem multimorbiden Patientenkollektiv auftritt, ist das meist erhöhte peri-operative Mortalitätsrisiko eine häufige Kontraindikation für den chirurgischen Klappenersatz. So verwundert es nicht, dass auf Grund des hohen operativen Risikos mindestens 30% der Patienten mit einer hochgradigen symptomatischen Aortenklappenstenose als nicht operabel eingestuft werden und für diese somit vor Entwicklung des TAVI-Verfahrens keine Möglichkeit einer kausalen Therapie zur Verfügung stand. Mit der Entwicklung des TAVI-Verfahrens existiert nun eine therapeutische Möglichkeit des Aortenklappenersatzes ohne Operations- und Narkoserisiko, welche diese Lücke schließt (Leon, Smith et al. 2010).

Beim TAVI-Verfahren mit ballon-expandierbaren Prothesen implantiert man eine biologische Herzklappe, die in einem Metallstent verankert und zusammengeklappt ist. Es wird im Herzkatheter unter lokaler Betäubung der Leiste die Arteria femoralis punktiert. In Seldinger-Technik wird die gefaltete Klappe über einen Führungsstab mittels Kontrastmittel und Röntgen-Durchleuchtung am Ort der nativen Klappe positioniert und mit Hilfe eines Ballons entfaltet. Um die Klappenverankerung zu unterstützen sowie im Falle einer Unterexpansion zusätzlich zu entfalten, kann fakultativ eine Vor- und/oder Nachdilatation durchgeführt werden.

Das minimalinvasive Verfahren wurde erstmals 2002 von Alain Cribier bei einem Patienten mit kalzifizierter Aortenklappenstenose, kardiogenem Schock, subakuter Beinischämie und weiteren nicht-kardialen Erkrankungen durchgeführt. Dieser Patient wurde für eine Operation abgelehnt und sein Zustand ließ sich durch die alleinige Ballon-Valvuloplastie nicht stabilisieren. Sowohl unmittelbar nach Klappenimplantation als auch im Verlauf zeigte sich eine überzeugende Klappenfunktion, sodass der Grundstein für die Einführung eines neuen minimalinvasiven Verfahrens gelegt wurde (Cribier, Eltchaninoff et al. 2002). Seitdem wurden mehr als 100.000 Prozeduren in über 40 Ländern durchgeführt. Das TAVI-Verfahren hat sich weltweit als sichere Methode zum Aortenklappenersatz bei hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose etabliert (Gensas, Caixeta et al. 2014) und wurde 2012 in die ESC Guidelines als Therapieverfahren bei Aortenklappenerkrankungen berücksichtigt (Tabelle 1) (Vahanian, Alfieri et al. 2012).

Empfehlung	Klasse	Level
Die TAVI Prozedur sollte in einem interdisziplinären Herzteam (bestehend aus Kardiologen und Herzchirurgen) durchgeführt werden.	I	C
TAVI sollte nur in Krankenhäusern mit einer herzchirurgischen Abteilung durchgeführt werden.	I	C
TAVI ist für Patienten mit hochgradiger symptomatischer AS indiziert, die durch ein Herzteam als ungeeignet für den operativen Klappenersatz eingestuft werden. Durch den Eingriff sollte eine Verbesserung der Lebensqualität erreichbar sein und die Lebenserwartung sollte ein Jahr übersteigen.	I	B
Bei Patienten mit hochgradiger AS, die trotz eines hohen Risikos noch für eine Operation geeignet sind, sollte TAVI in Erwägung gezogen werden, wenn das interdisziplinäre Herzteam auf Grund des individuellen Risikoprofils durch Begleiterkrankungen und anatomische Gegebenheiten zu Gunsten des TAVI-Verfahrens entscheidet.	Ila	B

Tabelle 1: Empfehlungen für die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (Vahanian, Alfieri et al. 2012)

Die Europäische Kardiologische Gesellschaft empfiehlt die Durchführung von TAVI nur in Krankenhäusern mit einer herzchirurgischen Abteilung. Die Entscheidung bezüglich Therapieverfahren und Indikation zur TAVI soll in einem interdisziplinären Herzteam getroffen werden. Insbesondere sollen Patienten, die mittels TAVI- Verfahren behandelt werden eine voraussichtliche Lebenserwartung von mindestens 1 Jahr haben und eine Verbesserung der Lebensqualität soll angestrebt werden. Desweiteren müssen klinische und anatomische Kontraindikationen für das Verfahren erkannt werden (Tabelle 2).

Kontraindikationen für die kathetergestützte Aortenklappenimplantation	
Absolute Kontraindikationen	
organisatorisch	Fehlen eines Herzteams, einer herzchirurgischen Abteilung oder eines interdisziplinären Konsensus zugunsten des TAVI-Verfahrens im Herzteam
Klinisch	<p>Lebenserwartung < 1 Jahr</p> <p>Verbesserung der Lebensqualität wegen der Begleiterkrankungen nicht zu erwarten</p> <p>Symptomatische Begleitvitien, die nur operativ therapierbar sind</p>
anatomisch	<p>Inadäquate Annulusgröße</p> <p>Linksventrikulärer Thrombus</p> <p>Aktive Endokarditis</p> <p>Erhöhtes Risiko für eine Koronarobstruktion (asymmetrische Klappenverkalkung, kurzer Abstand der Koronarostien zur Annulusebene, kleine Aortensinuus)</p> <p>Plaques mit mobilisierbaren Thromben in der Aorta ascendens bzw. im Aortenbogen</p> <p>Fehlende vaskuläre Zugangswege (außer bei transapikalem Zugangsweg)</p>
Relative Kontraindikationen	
<p>Bikuspidie oder fehlende Klappenverkalkung</p> <p>Unbehandelte KHK mit Notwendigkeit einer Revaskularisierung</p> <p>Haemodynamische Instabilität</p> <p>Linksventrikuläre Pumpfunktion < 20%</p> <p>Schwere Lungenerkrankung, fehlender Zugangsweg zum LV für den transapikalen Zugangsweg</p>	

Tabelle 2: Kontraindikationen für das TAVI-Verfahren nach ESC-Leitlinie (Vahanian, Alfieri et al. 2012)

Während die Indikation zum TAVI-Verfahren für inoperable Patienten eindeutig ist, wird nach Leitlinie bei Hochrisiko-Patienten, welche noch für eine Operation in Frage kommen, eine individualisierte Entscheidung im Konsensus mit dem Herzteam gefordert. Hier sollten insbesondere Vor- und Nachteile beider Techniken im Hinblick auf die Komorbiditäten des Patienten evaluiert werden. Als Hilfestellung werden Risikoscores vorgeschlagen, wobei bei einem logistischen Euro-SCORE $\geq 20\%$ bzw. STS-Score $> 10\%$ die Entscheidung zum TAVI-Verfahren tendieren sollte. Die Risikoscores sollten jedoch nur als Entscheidungshilfe gesehen werden. Vorrangig zur Risikoabschätzung wird von den Autoren der Leitlinie die klinische Einschätzung der behandelnden Ärzte im interdisziplinären Konsensus eingestuft (Vahanian, Alfieri et al. 2012).

Letztlich ist mit den ECS Leitlinien das TAVI-Verfahren als Behandlungsoption der Wahl bei nichtoperablen Patienten etabliert worden.

1.5 Bedeutung der TAVI Prozedur bei hochrisiko- und inoperablen Patienten

Mit der PARTNER-Studie (=Placement of Aortic Transcatheter Valves) wurde 2010 die erste randomisierte Studie zum Vergleich TAVI gegenüber chirurgische Standard-Therapie durchgeführt. Die Studie untersuchte Patienten, welche auf Grund eines zu hohen operativen Risikos von chirurgischer Seite als ungeeignet für einen operativen Klappenersatz erachtet wurden. Es wurden 358 Patienten eingeschlossen, von denen 179 für das TAVI-Verfahren mit ballon-expandierbarer Prothese und 179 für die bislang etablierte Standardtherapie, bestehend aus medikamentöser Therapie und gegebenenfalls Ballon-Valvuloplastie randomisiert wurden. Als primären Endpunkt der Studie definierte man den Tod jeglicher Ursache und die Rehospitalisierung auf Grund einer Klappenfunktionsstörung oder prozeduraler Komplikationen. Die sekundären Endpunkte waren: Tod kardiovaskulärer Ursache, NYHA-Stadium, Rehospitalisierung allgemein, 6-Minuten-Gehtest, Klappenfunktion in der Echokardiografie, Myokardinfarkt, Schlaganfall, akute Niereninsuffizienz, Gefäßkomplikationen und Blutung.

Die PARTNER-Studie konnte zeigen, dass die bisherige Standardtherapie den natürlichen Verlauf der Aortenklappenstenose nicht beeinflusst. Gleichzeitig konnte erstmals die Überlegenheit des TAVI-Verfahrens gegenüber der konservativen Therapie im Hinblick auf die Rehospitalisierung und Mortalität gezeigt werden. Sowohl die Gesamt-Mortalitätsrate, als auch die Rate der kardiovaskulären Mortalität, war unter der minimalinvasiven Therapie mittels TAVI-Verfahren niedriger als unter konservativer Therapie. Obwohl nach 30 Tagen mehr Patienten aus der TAVI-Gruppe verstorben sind als aus der Vergleichsgruppe (5,0 vs. 2,8%; $p=0,41$), zeigte sich im 1-Jahres-Follow-up ein signifikanter Unterschied zugunsten der TAVI Gruppe. Hier betrug die Gesamtmortalität 30,7% in der TAVI-Gruppe gegenüber 50,7% in der Standard-Therapie-Gruppe (HR 0,55; CI 0,40-0,74; $p<0,001$) und die Mortalität kardiovaskulärer Ursache 20,5% gegenüber 44,6% (HR 0,39; CI 0,27-0,56; $p<0,001$). In der TAVI-Gruppe war die Rate an Schlaganfall, Gefäßkomplikationen und Blutungen höher, gleichzeitig erwiesen sich aber mehr Patienten im Follow-up als asymptomatisch oder mit geringer Dyspnoe

NYHA \leq II. Während in der TAVI-Gruppe post-interventionell im standardisierten 6-Minuten-Gehtest signifikant bessere Ergebnisse erzielt werden konnten, gab es in der Vergleichsgruppe keine Änderung im zeitlichen Verlauf. Auch echokardiografisch konnte nach TAVI eine signifikant größere Klappenöffnungsfläche und ein niedrigerer Druckgradient über der Klappe gemessen werden. Bei 11,8% der Patienten nach TAVI fand sich eine im Verlauf konstant bleibende mittelgradige bis starke Aortenklappeninsuffizienz.

Zusammenfassend konnte die PARTNER-Studie erstmals zeigen, dass das TAVI-Verfahren bei inoperablen Patienten im Hinblick auf Tod und die Rehospitalisationsrate der konservativen Standardtherapie überlegen ist. Wenngleich die Todesrate nach 30 Tagen gleich zur Standardtherapie ist, sind Patienten nach TAVI häufiger asymptomatisch oder symptomärmer als Patienten ohne erfolgten Klappenersatz. Auch die echokardiografischen Daten zeigten nach einem Jahr eine exzellente hämodynamische Klappenfunktion. Letztendlich konnte die PARTNER-Studie darlegen, dass TAVI für nicht-operative Patienten mit Aortenklappenstenose der neue Therapiestandard sein sollte, da die Todesrate verglichen mit der bisherigen Standardtherapie nach 1 Jahr um 20% niedriger ist (Abbildung 3). Somit konnte die Lücke in der Versorgung älterer Patienten geschlossen werden, für die eine operative Therapie nicht zugänglich war (Leon, Smith et al. 2010).

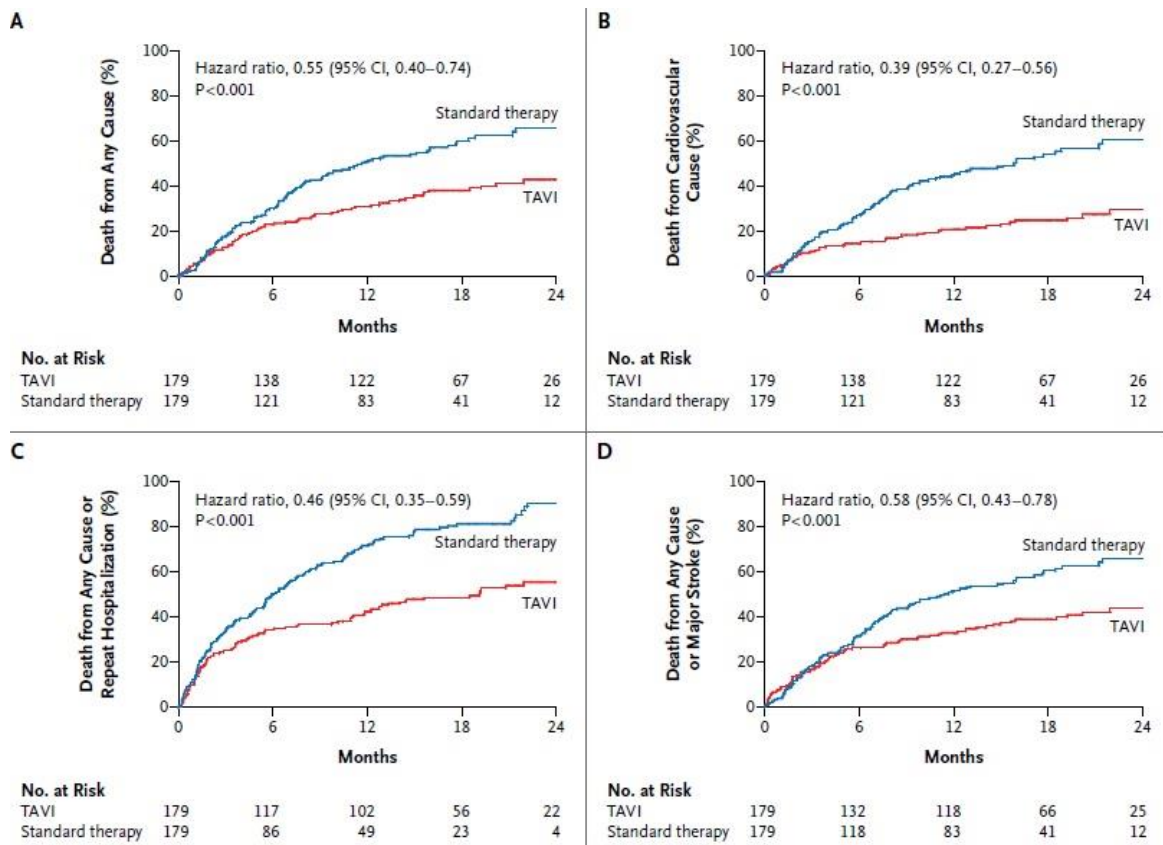


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für die primären und ausgewählte sekundäre Endpunkte der Patienten der PARTNER-Trial: A Gesamtmortalität, B Kardiovaskuläre Mortalität, C Gesamtmortalität und Rehospitalisierung, D Gesamtmortalität und Schlaganfall (Leon, Smith et al. 2010)

Im nächsten Schritt konnte 2011 aus der Population der PARTNER-Studie eine Untergruppe von Patienten ausgewählt werden, bei welchen ein erhöhtes operatives Risiko gegeben war, aber ein operativer Klappenersatz als noch durchführbar erachtet wurde. Es wurden 699 Patienten eingeschlossen, die wegen Komorbiditäten ein Mortalitätsrisiko von >10% nach STS-Score (Society for Thoracic Surgery) aufwiesen. 348 Patienten wurden für einen kathetergestützten Klappenersatz mit ballon-expandierbarer Prothese und 351 Patienten für die konventionelle Operation randomisiert. Als primären Endpunkt der Studie wählte man den Tod jeglicher Ursache. Die sekundären Endpunkte waren: Tod kardiovaskulärer Ursache, NYHA-Stadium, Rehospitalisierung auf Grund von klappen- oder prozedural-bedingter Zustandsverschlechterung, Myokardinfarkt, Schlaganfall, akute Niereninsuffizienz, Gefäßkomplikationen, Blutung, zurückgelegte Entfernung im 6-Minuten-Gehtest und Klappenfunktion in der Echokardiografie. Die Studie konnte in Bezug auf die Gesamtmortalität

eine Gleichwertigkeit des TAVI-Verfahrens zur konventionellen Operation bei Hochrisiko-Patienten zeigen (Abbildung 4). Es zeigte sich jedoch im Vergleich zum operativen Klappenersatz eine erhöhte Rate an prozedural-bedingten Schlaganfällen, die eine wichtige und gefürchtete Komplikation nach TAVI darstellen. Dagegen war die Rate an Blutungen und neu aufgetretenem Vorhofflimmern nach TAVI geringer als nach der Operation. Das TAVI-Verfahren konnte darüber hinaus durch einen im Durchschnitt kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation und im Krankenhaus überzeugen. Obwohl Patienten aus der TAVI-Gruppe im 30-Tage-Follow-up geringgradig bessere Ergebnisse in der NYHA-Klasse und im 6-Minuten-Gehtest erzielten, glichen sich im 1-Jahres-Follow-up die Ergebnisse beider Gruppen an. Die Begründung dieser Diskrepanz sah man in einer schnelleren Rekonvaleszenz nach TAVI als nach konventioneller Operation. Als Komplikationen, die nach TAVI häufiger aufgetreten sind als nach Operation, stellten sich Gefäßkomplikationen und paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz heraus.

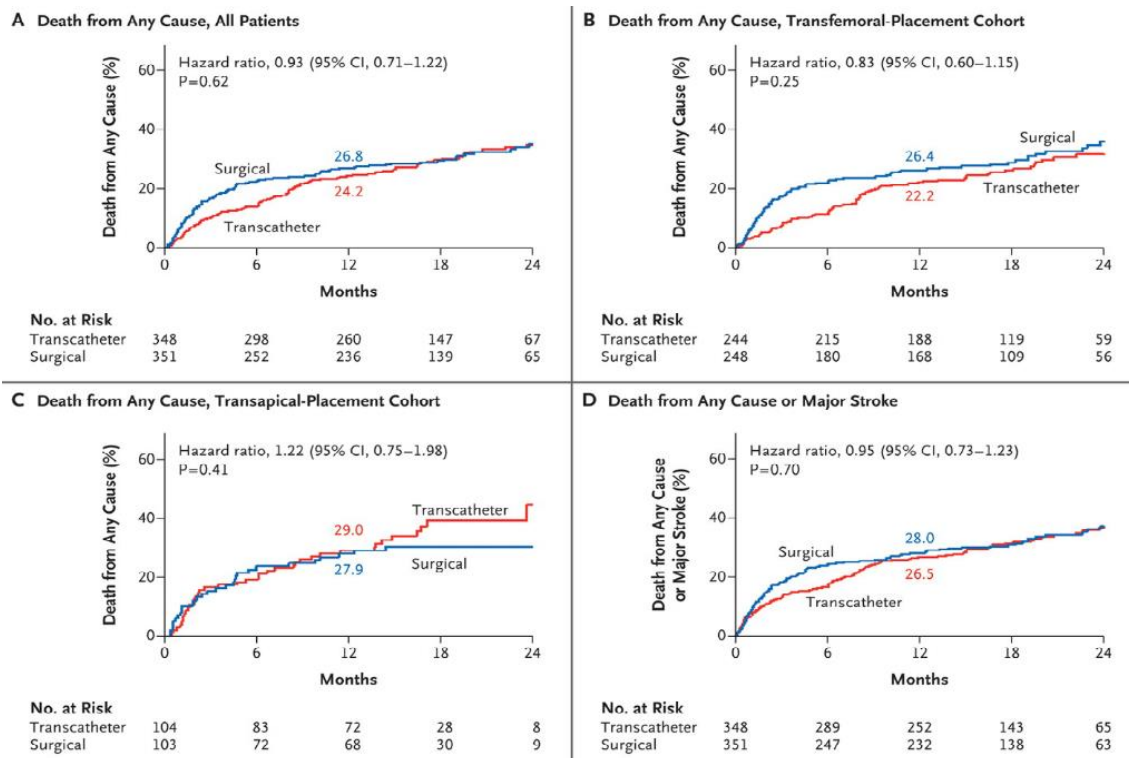


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für die primären Endpunkte und ausgewählte sekundäre Endpunkte: A Gesamtmortalität aller Patienten, B Gesamtmortalität der transfemorale Kohorte, C Gesamtmortalität der transapikale Kohorte, D Gesamtmortalität und Schlaganfall aller Patienten (Smith, Leon et al. 2011)

Die PARTNER-Studie konnte somit die minimalinvasive Implantation von ballon-expandierbaren Aortenklappen bei Patienten mit hohem operativem Risiko als gleichwertige Therapiealternative zur klassischen Operation etablieren (Smith, Leon et al. 2011).

Eine von Adams et al. durchgeführte Studie verglich 2014 die minimalinvasive Implantation von selbst-expandierbaren Prothesen mit dem operativen Verfahren. Auch hier wurden 795 Hochrisiko-Patienten zwei Therapieverfahren durch Randomisierung zugeordnet: dem TAVI-Verfahren mit selbst-expandierbarer Aortenklappenprothese und dem konventionellen Aortenklappenersatz am offenen Herzen. Der primäre Endpunkt der Studie war erneut der Tod jeglicher Ursache, während als sekundärer Endpunkt ein schwerwiegendes unerwünschtes vaskuläres oder kardiovaskuläres Ereignis, wie zum Beispiel Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Re-Intervention, nach VARC-2- Kriterien definiert wurde.

Im Gegensatz zur PARTNER-Studie erwies sich bei Implantation der selbstexpandierenden Klappe das Schlaganfallrisiko nach TAVI mit 4,9% nach 30 Tagen und 8,8% nach einem Jahr numerisch geringer als nach konventioneller Operation, 6,2% nach 30 Tagen und 12,6% nach einem Jahr ($p=0,46$ bzw. $p=0,10$). Nach TAVI zeigte sich eine erhöhte Rate an Gefäßkomplikationen, Schrittmacherpflichtigkeit und paravalvulärer Aortenklappeninsuffizienz, während nach konventioneller Operation häufiger Blutungen, akutes Nierenversagen und neues oder progredientes Vorhofflimmern auftraten. In der TAVI-Gruppe kam es in 5 Fällen zur kardialen Perforation.

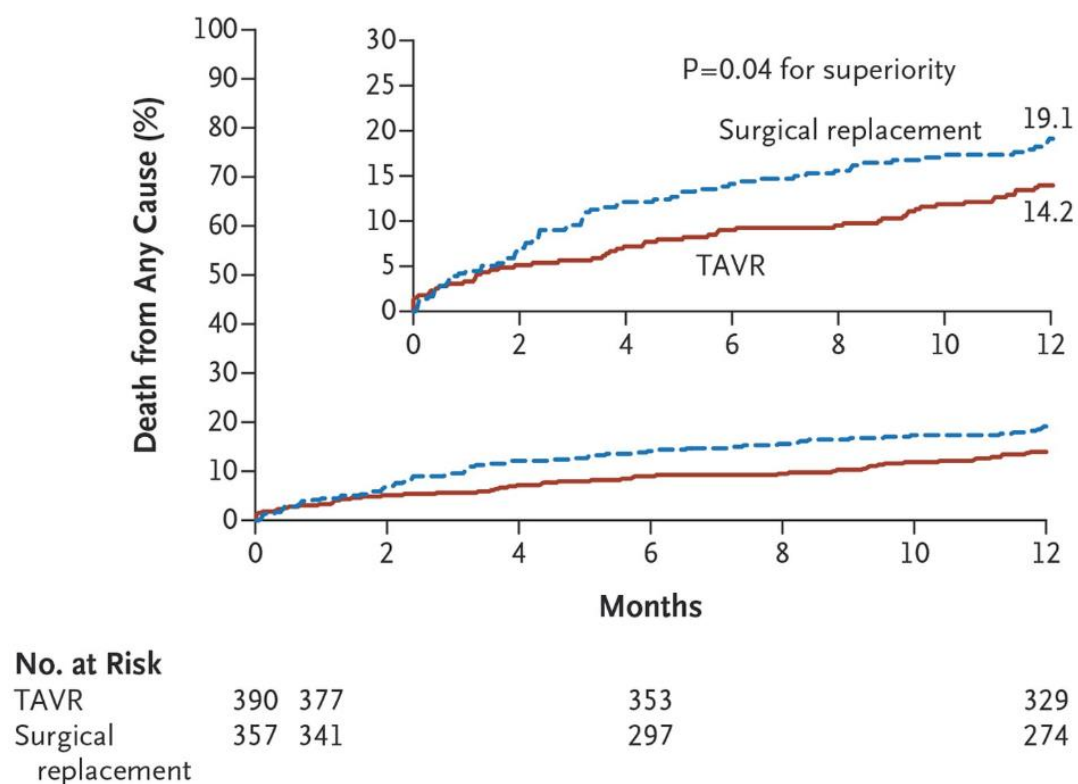


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtmortalität der Patienten nach TAVI vs. operativem Aortenklappenersatz (Adams, Popma et al. 2014)

Trotz der höheren Anzahl der prozeduralen Komplikationen war beim TAVI-Verfahren mit selbst-expandierbarer Klappe bei Patienten mit ausgeprägter Aortenklappenstenose das 1-Jahres-Überleben höher als nach der konventionellen Operation (Abbildung 5). Es zeigte sich auch, dass die untersuchte Population insgesamt ein geringeres Operationsrisiko aufzeigte als zunächst angenommen (Adams, Popma et al. 2014).

Aus den Erkenntnissen dieser großen randomisierten Studien, mit zunehmender Erfahrung der Operateure und Verbesserung der Klappenprothesen ist der transfemorale Aortenklappenersatz mittlerweile nicht nur für nicht-operable und Hoch-Risiko-Patienten, sondern auch für solche mit intermediären operativen Risiko eine häufig gewählte und sinnvolle Behandlungsoption (Abdel-Wahab, Mehilli et al. 2014, Adams, Popma et al. 2014).

1.6 Bedeutung der paravalvulären post-interventionellen Aortenklappenregurgitation für den klinischen Verlauf

Die paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz ist eine weitere nach minimalinvasivem Klappenersatz häufiger auftretende Komplikation. Begründet ist das in den unterschiedlichen Implantationsprozeduren: Bei der konventionellen Operation am offenen Herzen wird mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine und einer kardioplegen Lösung ein Herzstillstand erzeugt. Die native verkalkte Klappe wird mitsamt Klappenring und Aortenwurzel reseziert und anschließend wird die Klappenprothese an die Aorta eingenäht. Sämtlicher Kalk in der Aortenklappenebene kann entfernt werden und eine gegebenenfalls aufgetretene Insuffizienz kann durch einen Patch oder erneutes Vernähen korrigiert werden. Die Auswahl der Klappengröße erfolgt in vivo mit Hilfe eines Sizers, der nach Resektion der nativen Klappe in der Klappenebene positioniert wird. Selbstverständlich ist hier eine physiologischere Größenanpassung der Klappenprothese als bei TAVI möglich.

Im minimalinvasiven Verfahren muss die Klappengröße indirekt bestimmt werden. Dazu nimmt man sich bildgebende Verfahren wie die transthorakale Echokardiografie (TTE), transösophageale Echokardiografie (TEE) und multidetector Computertomografie (MDCT) zu Hilfe. Trotzdem ist keine so starke Verankerung der TAVI wie bei einer konventionell eingenähten Klappe möglich, da die native Klappe nicht entfernt wird, sondern nur durch den TAVI-Stent verdrängt und an die Aortenwand komprimiert wird. Daraus kann ein Spalt zwischen der Klappenprothese und der nativen Klappe entstehen, insbesondere, wenn hier viel Kalk vorhanden ist. Durch diesen Spalt kann Blut an der implantierten Prothese vorbeiströmen (Abbildung 6) (Hayashida, Lefevre et al. 2012).

Die paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz lässt sich einteilen in Grad 0 bis IV. Die Graduierung kann entweder mit Hilfe der Doppler-Untersuchung oder angiografisch mit der Methode nach Seller erfolgen.

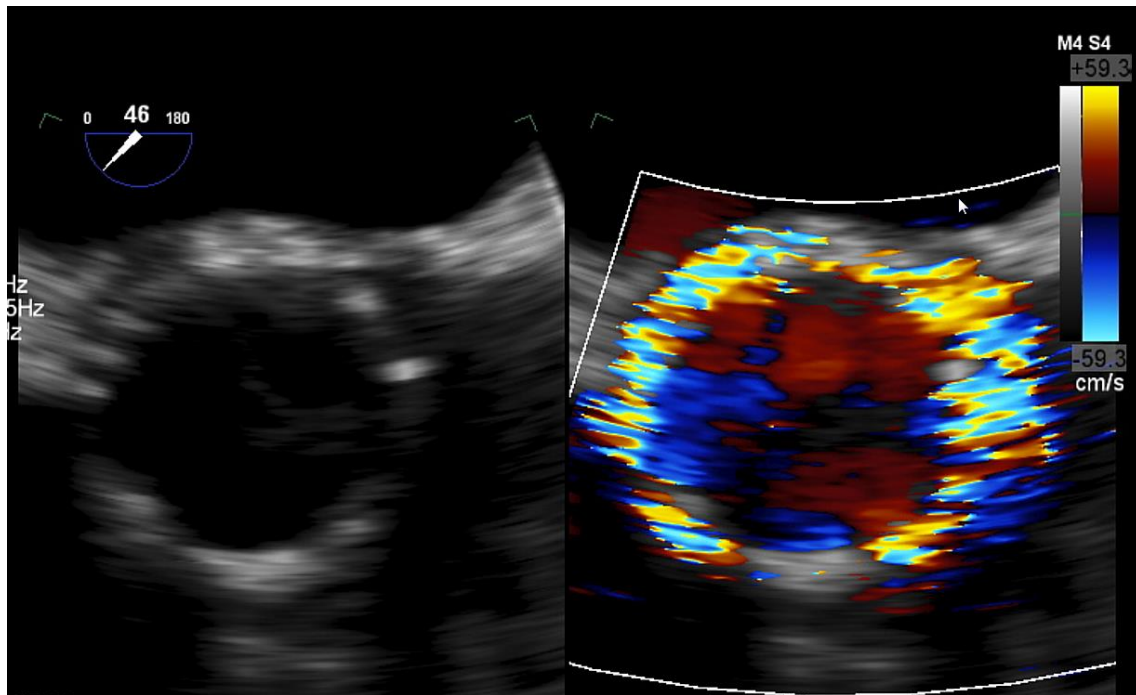


Abbildung 6: Paravalvuläre zirkuläre Aortenklappeninsuffizienz nach TAVI- Implantation in der transösophagealen Echokardiografie (aufgenommen im Klinikum der Universität München, Großhadern)

Es handelt sich hierbei insofern um eine wichtige Komplikation, die es genauer zu untersuchen gilt, als dass die Aortenklappeninsuffizienz \geq II in zahlreichen Studien als unabhängiger Prädiktor der Mortalität im Kurz- und Langzeit-Follow-up identifiziert wurde (Sellers, Levy et al. 1964, Binder, Rodes-Cabau et al. 2013, Amat-Santos, Dahou et al. 2014, Van Belle, Juthier et al. 2014). Gleichzeitig ist es eine Komplikation, deren Auftreten durch optimale Klappengröße, ideale Positionierung der Bioprothese und durch Nachdilatation oftmals minimiert werden kann, sodass es sich um einen prinzipiell variablen Prädiktor der Mortalität handelt (Genereux, Kodali et al. 2013).

Die wichtigste Ursache für paravalvuläre Leckage ist ein Annulus-/Prothesenmismatch, insbesondere durch Implantation einer zu kleinen Prothese. Dazu kann es kommen, wenn durch starke Verkalkungen der nativen Klappenebene die tatsächliche Annulusfläche unterschätzt wird. Im Resultat wird die native Klappenebene nicht vollständig durch die TAVI-Prothese abgedeckt und es kommt zu einem Insuffizienzjet. Selbst wenn die Prothesengröße prinzipiell richtig gewählt wurde, kann eine paravalvuläre Insuffizienz durch Underexpansion der Prothese bei stark verkalkten Annuli zu

Stände kommen. Dazu kommt es, wenn die Entfaltung der Klappenprothese auf Grund des starren Kalkes im nativen Klappenring nicht vollständig gelingt. Es zeigt sich, dass nicht nur bei ausgeprägter Kalzifizierung, sondern auch bei Annulusexzentrität die Apposition der Prothese erschwert ist, da das Prothesendesign auf eine kreisförmige Entfaltung ausgelegt ist. Dies tritt vermehrt bei biskuspiden Aortenklappen auf, da hier eine erschwerte Koaptation, insbesondere bei starken Verkalkungen, gesehen wird. Ein weiterer Faktor für die paravalvuläre Aorteninsuffizienz ist die Implantationshöhe. Diese ist maßgeblich durch die Koronaranatomie vorgegeben, da eine Verlegung der Koronarostien unbedingt zu vermeiden ist. So kann es dazu kommen, dass bei tiefem Koronarabgang die TAVI-Prothese zu tief implantiert beziehungsweise zur Vermeidung von intracardialen Reizleitungsstörungen zu hoch implantiert wird und somit nicht perfekt in der Annulusebene appositioniert werden kann (Genereux, Head et al. 2013, Khalique, Hahn et al. 2014).

1.6.1 Häufigkeit der paravalvulären Insuffizienz nach TAVI

In der bis 2013 publizierten Literatur schwankt die Prävalenz der paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz nach TAVI zwischen 41 bis 94% (Abbildung 7). Bei bis zu 24% der Patienten trat postinterventionell eine mäßige bis schwere AI auf. Die weite Streuung der Werte kann durch das Fehlen einer einheitlichen Einteilung der Diagnostik der AI erklärt werden. Da die AI in den Studien teils echokardiografisch, teils angiografisch beurteilt wird, ist ein adäquater Vergleich schwierig (Genereux, Kodali et al. 2013).

Nichtsdestotrotz tritt eine schwere paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz bei bis zu einem Viertel der Patienten nach TAVI auf und ist somit als eine wichtige prognoselimitierende Komplikation zu werten (Abbildung 8).

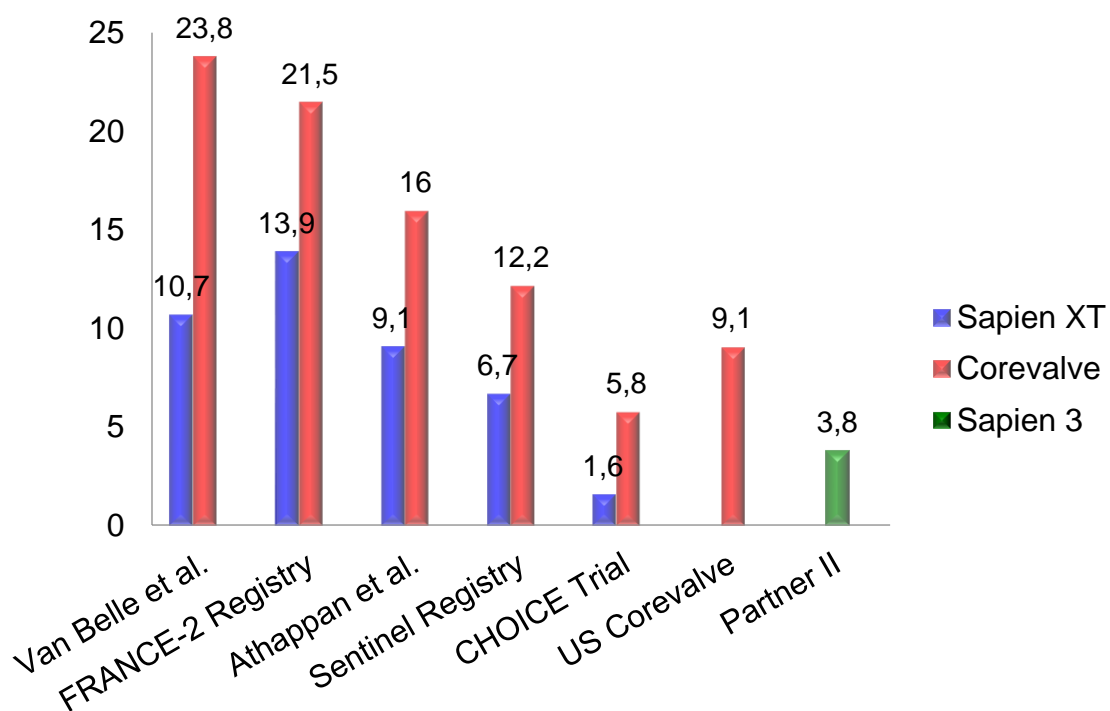
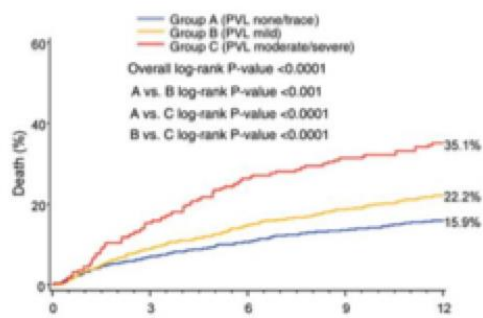
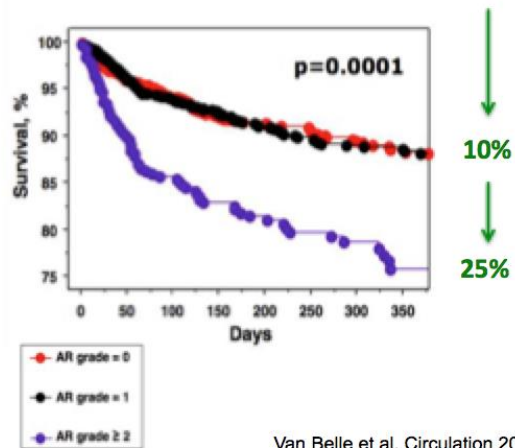


Abbildung 7: Vergleich der Aorteninsuffizienz in verschiedenen Studien aufgeschlüsselt nach Prothesenart (Gilard, Eltchaninoff et al. 2012, Athappan, Patvardhan et al. 2013, Abdel-Wahab, Mehilli et al. 2014, Adams, Popma et al. 2014, Van Belle, Juthier et al. 2014)



Kodali et al. EHJ 2015



Van Belle et al. Circulation 2015

Abbildung 8: Einfluss des Schweregrades des paravalvulären Lecks auf das Outcome bei Patienten nach Behandlung mittels TAVI (Van Belle, Juthier et al. 2014, Kodali, Pibarot et al. 2015)

1.6.2 Unterschiede zwischen den Klappentypen

Eine wichtige Rolle bezüglich des Auftretens der PVL spielt das korrekte Klappensizing. Der wichtigste Prädiktor der AI ist eine zu kleine Wahl der Prothesengröße, eine wegen der Art oder des Ausmaßes der Verkalkungen unvollständige Entfaltung im nativen Klappenring oder aber die falsche Positionierung der Prothese (Genereux, Kodali et al. 2013).

Aus den Studien ergab sich auch je nach verwendeter Klappe ein Unterschied bei der postinterventionellen AI.

Die ersten beiden kommerziell erhältlichen Klappenprothesen sind die Edwards SAPIEN XT Prothese (Edwards Lifesciences Inc., Irvine, CA, USA) und die CoreValve (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA). Sie unterscheiden sich im Material, Aufbau und in der Implantationstechnik (Abbildung 9). Durch diese Unterschiede lassen sich die unterschiedlichen Komplikationsraten erklären.

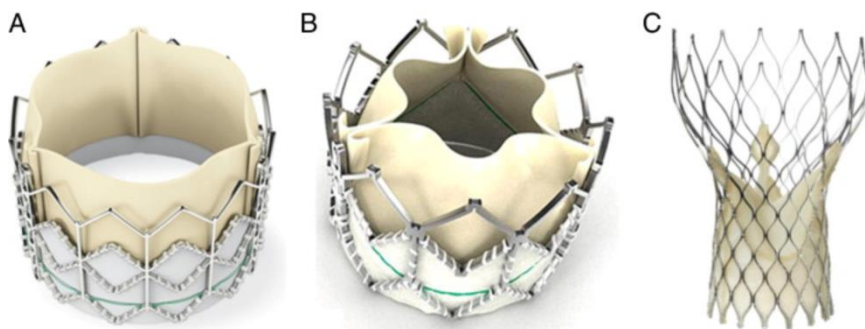


Abbildung 9: Unterschiedliche Prothesentypen für das TAVI Verfahren: A Edwards Sapien THV, B Edwards Sapien XT THV, C Medtronic CoreValve (John G. Webb et al., Current Status of Transcatheter Aortic Valve Replacement, JACC, 2012)

Die Edwards Sapien XT ist eine ballon-expandierbare Prothese. Sie besteht aus einem zylinderförmigen Cobalt-Chrom-Rahmen, in welchem eine trikuspidale Herzklappe aus Rinderperikard verankert ist. Zur Minimierung der postinterventionellen AI umstülpt ein Cuff den Stent-Rahmen.

Das Core-Valve-System besteht aus einem sanduhrförmigen selbstexpandierbaren, dreistufigen Nitinol-Rahmen, in welchem eine trikuspidale Herzklappe aus Rinderperikard verankert ist. Das Drittel des Rahmens, welches zum Ausflusstrakt hin in der Aorta ascendens positioniert wird, übt geringe Radialkraft aus und richtet die Klappe in Richtung des Blutflusses am Ursprung der Aorta aus. Das mittlere Drittel des Rahmens hat eine hohe Wandspannung um Verformung zu verhindern, da in diesem Teil die Klappensegel verankert sind und diese in ihrer Funktion durch Verformung nicht eingeschränkt sein dürfen. Das untere Drittel des Ringes sitzt im LVOT beziehungsweise im nativen Klappenring. Hier muss der Metallstent der höchsten Wandbeanspruchung entgegenwirken. Ein Ring aus Perikard soll paravalvuläre AI verhindern (Piazza, de Jaegere et al. 2008).

Mit der CHOICE-Studie wurde erstmals eine große multizentrische randomisierte Studie zum Vergleich beider Klappentypen durchgeführt. Von 241 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden 121 für die ballon-expandierbare Klappe und 120 für die selbstexpandierbare Klappe randomisiert. Als primären Endpunkt definierte man die erfolgreiche Klappenimplantation (device success) folgendermaßen: erfolgreicher Gefäßzugang, korrekte Klappenentfaltung und -positionierung, problemloser Rückzug des Einführungskatheters, gute Klappenfunktion ohne höhergradige AI und der Gebrauch von nur einer Klappe zur Implantation in der richtigen anatomischen Position. Zu den sekundären Endpunkten zählten kardiovaskuläre Sterblichkeit, Blutung, Gefäßkomplikationen und postinterventionelle Schrittmacherimplantation, allgemeine Sterblichkeit, Schlaganfall und andere schwerwiegende Komplikationen im 30-Tage-Follow-up.

Die CHOICE-Studie konnte zeigen, dass mit der Ballon-expandierbaren Klappe im Vergleich zur selbstexpandierbaren Klappe insgesamt eine höhere Rate an erfolgreicher Klappenimplantation erzielt werden konnte (95,9% vs. 77,5%, CI 95%, $p < 0,001$). Dies wurde vor allem der signifikant niedrigeren Rate an postinterventioneller AI \leq II in der Sapien-Gruppe zugeschrieben (4,1% vs. 18,3%, CI 95%, $p < 0,001$). Ebenso musste in dieser Gruppe seltener eine zweite Klappe als Valve-in-Valve implantiert werden (0,8% vs. 5,8%, $p < 0,3$).

Dadurch konnte in der CHOICE-Studie der Gebrauch ballon-expandierbarer Aortenklappen-Prothesen im Hinblick auf die Inzidenz des device success und der postprozeduralen Aortenklappeninsuffizienz als überlegen gegenüber selbst-expandierenden Prothesen gezeigt werden (Abbildung 10) (Abdel-Wahab, Mehilli et al. 2014).

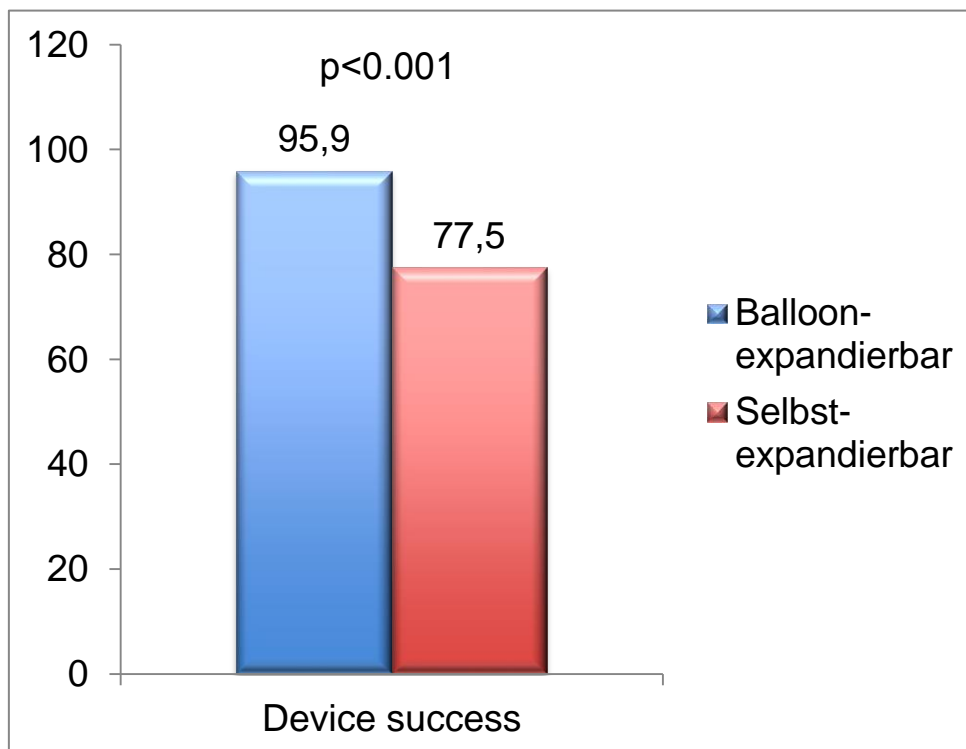


Abbildung 10: Device success der in der CHOICE-Studie verglichenen Prothesenarten (Abdel-Wahab, Mehilli et al. 2014)

Mit der CHOICE-Studie übereinstimmende Ergebnisse lieferten auch die Autoren der FRANCE-2-Registerstudie. Hier wurden alle 3195 durchgeführten TAVIs aus Frankreich und Monaco beurteilt. Es konnte gezeigt werden, dass der Gebrauch einer selbst-expandierbaren Klappe der stärkste unabhängige Prädiktor einer postinterventionellen AI \geq II ist. Diese wiederum stellt einen starken unabhängigen Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität sowohl für Ballon-expandierbare Klappen (HR =2,50, p= 0,0001) als auch für selbst-expandierbare Klappen (HR =2,11, p= 0,0001) dar (Van Belle, Juthier et al. 2014).

Somit wurde in unterschiedlichen einflussreichen Studien gezeigt, dass die ballon-expandierbaren Klappen im transfemorale Einsatz bei Patienten mit hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose bessere Ergebnisse erzielen und mit einer geringeren Rate an signifikanter postprozeduraler Aortenklappeninsuffizienz vergesellschaftet sind.

1.6.3 Klinische Bedeutung

Da TAVI als neues Verfahren stets weiterentwickelt und verbessert werden muss um die Patientensicherheit weiterhin steigern zu können sind diese Erkenntnisse aus wissenschaftlichen Arbeiten von großer klinischer Bedeutung.

2013 wurde eine große Meta-Analyse mit systematischem Literaturvergleich zum Thema der postinterventionellen AI nach TAVI durchgeführt. In dieser 12926 Patienten umfassenden Analyse konnte erneut gezeigt werden, dass die AI bei der selbstexpandierbaren Klappe häufiger auftrat und eine erhöhte Sterblichkeit barg.

Für die klinische Routine forderte man deshalb die Vermeidung prädiktiver Faktoren für die AI (Abbildung 11). Zu diesen zählen die Diskrepanz in der Klappenannulus- und Prothesendiameter-Größe und eine suboptimale Klappenposition. Ebenso konnten starke Verkalkungen der Aorta ascendens als prädiktiver Faktor für postinterventionelle AI identifiziert werden. Hier werden insbesondere die zentrale Rolle der exakten Vermessung der nativen Klappe und die sorgsame Auswahl des geeigneten Klappentyps und der passenden Prothesengröße deutlich. Um diese im klinischen Alltag richtig auszuwählen, wird empfohlen die Annulus-Messung zur Auswahl der Klappe mittels 3D-Bildgebung und bestenfalls multimodalem Imaging durchzuführen (Athappan, Patvardhan et al. 2013).

Es konnte gezeigt werden, dass neben der verwendeten Klappenart auch das männliche Geschlecht ein unabhängiger Prädiktor für die erhöhte Rate an AI ist. Ersichtlich wurde, dass bei männlichen Patienten, bei welchen postinterventionell eine höhergradige AI aufgetreten war, häufiger größere Ballon-Größen zur Prädilatation und größere Klappenprothesen implantiert wurden, sowie häufiger Postdilatation durchgeführt wurde. Dies war der Fall, obwohl der gemessene Annulusdiameter nicht signifikant größer zur Vergleichsgruppe war. Somit kann auch hier wieder vermutet werden, dass ein Oversizing ein wichtiger Faktor in der Entstehung der AI ist (Jochheim, Abdel-Wahab et al. 2015).

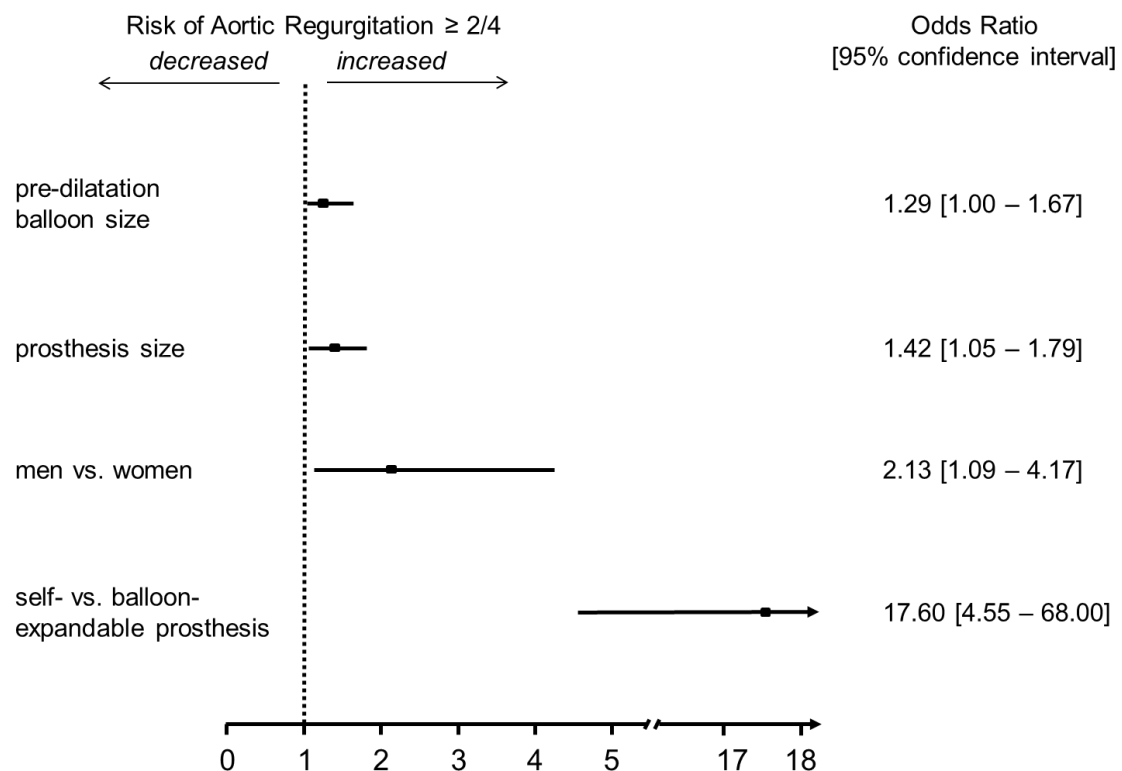


Abbildung 11: Unabhängige Prädiktoren der signifikanten Aortenklappen-insuffizienz (Jochheim, Abdel-Wahab et al. 2015)

Neben der Bedeutung der postinterventionellen AI und der Faktoren, durch welche sie sich minimieren lässt, konnte insbesondere das FRANCE-2-Register auch zeigen, dass sich mit der Zeit die Patienten-Baseline-Charakteristika verändern. Das TAVI-Verfahren wurde zunehmend bei Patienten mit niedrigerem Euro-Score und niedrigerem Operationsrisiko angewendet. Diese wissenschaftlichen Erkenntnisse spiegeln durchaus auch die klinische Entwicklung der TAVI wieder (Gilard, Eltchaninoff et al. 2012).

Mit der PARTNER-II-Studie führte man erstmals eine randomisierte Studie zum Vergleich des TAVI-Verfahrens mit dem konventionellen operativen Aortenklappenersatz bei Patienten mit mittlerem operativem Risiko durch. Es konnte gezeigt werden, dass auch bei diesem Patientenkollektiv die beiden Verfahren gleichwertige Ergebnisse erzielen. In den primären Endpunkten der Studie, der Überlebensrate und der Rate an Schlaganfällen, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zugunsten eines der beiden Verfahren. Mit der Sapien XT wurden in der Nachsorge echokardiografisch niedrigere Gradienten und eine größere Klappenöffnungsfläche als nach Operation gesehen. Bei den

sekundären Endpunkten zeigte sich ein geringeres Risiko an Blutungen, akutem Nierenversagen und neuauftretendem Vorhofflimmern. Desweiteren zeigte sich nach TAVI eine kürzere Hospitalisierungszeit und kürzere Intensivstationspflichtigkeit. Wie auch bei Hochrisiko-Patienten, war die postinterventionelle Rate an paravalvulärer Aortenklappeninsuffizienz nach TAVI höher als nach konventioneller Operation (Leon, Smith et al. 2016).

1.6.4 Technische Verbesserung der Prothese Sapien 3 versus XT

Die Ausweitung der Indikation auf Patienten mit geringerem Operations-Risiko wurde ermöglicht durch die Verkleinerung des Zuführungs-Katheter-Systems, wodurch Komplikationen der Einstichstelle weniger häufig auftreten. Ebenso konnte durch zunehmende Erfolgsraten der Implantation mit den verfügbaren Prothesen das neue Verfahren gestärkt werden (Smith, Leon et al. 2011) (Athappan, Gajulapalli et al. 2014) (Leon, Smith et al. 2016). Die Sapien 3 Prothese (S3, Edwards Lifesciences Inc., Irvine, CA, USA) ist die neueste Überarbeitung der Ballon-expandierbaren Aortenklappen-Prothese. Das primäre Ziel der Modifikationen ist die Reduktion des postprozeduralen paravalvulären Lecks. Gleichzeitig gelang es, das Design des Stents auf solche Weise zu verändern, dass sich die Klappe kleiner falten lässt als es bei der SXT bislang möglich war (Tabelle 3).

Eigenschaft		Sapien 9000TFX 26mm	Sapien XT 9300TFX 26mm	Sapien 3 9600TFX 26mm
Querschnitt gefaltet		8,3 mm	8,0 mm	6,7 mm
Stent- Höhe	Gefaltet	18,1 mm	20,1 mm	28,0 mm
	Entfaltet	16,1 mm	17,2 mm	20,0 mm
Verkürzung des Stents durch Entfaltung der Prothese		2,0 mm	2,9 mm	8,0 mm
Einführungssystem		RetroFlex3	NovaFlex+	Commander
Innerer Durchmesser des Einführungssystems		24 Fr	18 Fr	14 Fr
Entsprechender Gefäßdurchmesser		7,0 mm	6,5 mm	6,0 mm

Tabelle 3: Entwicklung der Ballon-expandierbaren kathetergestützten Herzklappen (Binder, Rodes-Cabau et al. 2013)

Wie bisher besteht der Stent aus einem Kobalt-Chrom-Gerüst. In diesem ist eine trikuspidale Aortenklappe aus Rinderperikard verankert. An der Innenseite der Klappe befindet sich im Einflussgebiet der Klappe ein Polyethylen-Terephthalat-Ring zur Abdichtung gegen paravalvuläre Insuffizienz. Um noch bessere Abdichtung zu erzielen wurde bei der S3 als Neuerung ein weiterer Polyethylen-Terephthalat-Cuff von außen an die Einflusseite der Klappe installiert (Abbildung 12). Desweiteren wurde für die S3-Prothese ein neuartiges lenkbares Ballonsystem zur Implantation entwickelt. Es soll eine exakte Positionierung der Klappe im nativen Annulus ermöglichen (Van Belle, Juthier et al. 2014).

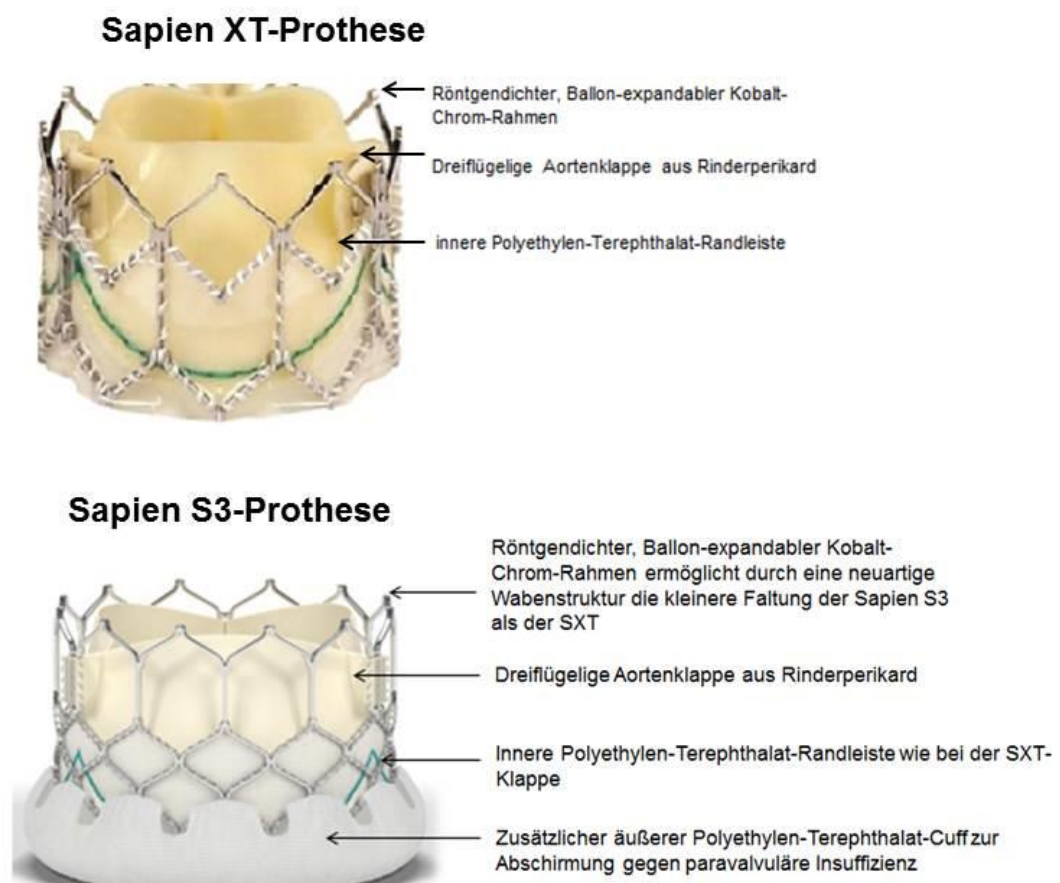


Abbildung 12: Sapien XT-Prothese im Vergleich zur S3-Prothese: Neuartiger Inflow-Cuff und veränderte Wabenstruktur des Stentgerüsts der S3 (Binder, Rodes-Cabau et al. 2013)

2 Ziel der Studie

Das Ziel dieser Studie ist die Evaluation der Inzidenz der paravalvulären Protheseninsuffizienz nach Implantation einer ballon-expandierbaren Prothese. Verglichen wurden ballon-expandierbare Prothesen der zweiten Generation (SXT) mit der dritten Generation (S3) in einer großen konsekutiven Patientenpopulation mit symptomatischer, hochgradiger Aortenklappenstenose. Darüberhinaus sollen wichtige prädiktive Faktoren zum Auftreten der PVL identifiziert werden. Dadurch soll ein besseres Verständnis bei der Pathophysiologie und Genese dieser relevanten Komplikation erlangt werden.

3 Methoden

3.1 Patientenpopulation

Es wurden insgesamt 454 konsekutive TAVI-Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden im Klinikum der Universität München über den transfemorale Zugangsweg mit einem der Klappentypen, SXT oder S3, behandelt.

In der Zeit von Mai 2010 bis Dezember 2013 unterzogen sich 354 Patienten einer SXT-Implantation (78,0%), während zwischen Januar 2014 und Juli 2014, 100 Patienten (22,0%) die S3 Prothese implantiert worden ist.

Demografische, klinische und prozedurale Daten und echokardiografische Ergebnisse wurden in der Datenbank unseres Instituts prospektiv dokumentiert. Dies ist für die staatliche Qualitätssicherung notwendig.

3.2 Präinterventionelle Beurteilung

Zur Durchführung sämtlicher für die Intervention notwendigen Voruntersuchungen wurden die Patienten stationär in unserem Institut aufgenommen. Anschließend wurde die Eignung der Patienten für das TAVI-Verfahren innerhalb des Herz-Teams besprochen. Das interdisziplinäre Herz-Team besteht aus erfahrenen klinischen und interventionellen Kardiologen, Herz-Gefäß-Chirurgen und Anästhesisten. Nach gemeinsamer Durchsicht der Patienten-Befunde aus Voruntersuchungen, Diskussion der Patientensituation und Abwägung des operativen Risikos wurde im interdisziplinären Konsensus eine Entscheidung bezüglich des optimalen Verfahrens zum Aortenklappenersatz getroffen.

Das operative Risiko wurde durch den EuroSCORE II evaluiert. Anhand von Patienten-Baselinecharakteristika, kardialen Faktoren und prozeduralen Details wurde das individuelle Operationsrisiko des Patienten berechnet. Folgende Patientencharakteristika fließen in die Berechnung ein: Patientenalter, Geschlecht, Vorliegen einer Niereninsuffizienz, extrakardiale Arteriopathie, eingeschränkte Mobilität, kardiale Vor-Operation, chronische Lungenerkrankung, aktive Endokarditis, kritischer präoperativer Allgemeinzustand, insulinpflichtiger Diabetes, NYHA-Stadium, CCS-Klasse, linksventrikuläre Pumpfunktion, kürzlich vorangegangener Myokardinfarkt und pulmonale Hypertonie. Zu den prozeduralen Faktoren wurden gezählt: Dringlichkeit, Art der Intervention und Operation an der thorakalen Aorta. Zur Berechnung wurde der online EuroSCORE interactive calculator <http://www.euroscore.org/calc.html> (29.12.2015) verwendet.

Bei Patienten mit einer ausgeprägten koronaren Gefäßerkrankung mit der Notwendigkeit zur Revaskularisation, wurde die perkutane coronare Intervention in einem separaten Eingriff vor der TAVI durchgeführt.

Zur Planung des TAVI-Verfahrens wurde bei allen Patienten eine nicht-invasive Bildgebung durchgeführt (CT, transthorakale Echokardiographie). Es wurden periinterventionell mehrere Blutuntersuchungen durchgeführt und es erfolgten regelmäßig umfassende körperliche Untersuchungen.

3.2.1 Echokardiografie

Standardmäßig wurden in der Echokardiografie Kriterien der kardialen Funktion, also die linksventrikuläre Auswurfsfraktion (LVEF) und die linksventrikuläre Hypertrophie anhand von enddiastolischem und endsystolischem Diameter und entsprechender Wanddicke, gemessen (Tabelle 4).

Um gegebenenfalls Begleiterkrankungen der anderen Herzklappen zu erkennen wurde die Aorten-, Mitral-, Trikuspidal- und Pulmonal-Klappe echokardiografisch beurteilt. Bei manchen Patienten wurde zur besseren Diagnostik präinterventionell eine transösophageale Echokardiografie durchgeführt.

Zur Beurteilung der Aortenklappe wurde der mittlere Druckgradient, die maximale Flussgeschwindigkeit über der Klappe, die Klappenöffnungsfläche und ein gegebenenfalls vorhandener Insuffizienzjet gemessen. Auch die Verkalkung wurde quantitativ und qualitativ beschrieben.

Die Berechnung der Aortenklappen-Öffnungsfläche erfolgte nach der Kontinuitätsgleichung:

Zunächst wurde die Oberfläche des LVOT berechnet. Dazu wurde der Diameter des LVOT (d) halbiert und anschließend das Quadrat des Quotienten mit π multipliziert ($\pi \left(\frac{d}{2}\right)^2$). Anschließend wurde mittels CW-Doppler durch die Velocity Time Integrale die Geschwindigkeit im LVOT und die Maximalgeschwindigkeit über der Aortenklappe ermittelt. Aus diesen beiden Geschwindigkeiten wurde ein Quotient gebildet und dieser mit der LVOT-Fläche multipliziert.

$$\text{Aortenöffnungsfläche} = \pi \left(\frac{d}{2}\right)^2 \times \frac{V_{LVOT}}{V_{max}}$$

Echokardiografisch gemessene Parameter

Linker Ventrikel im M-Mode Enddiastolischer Diameter Endsystolischer Diameter Fractional Shortening Ejection Fraction Enddiastolische Dicke des interventrikulären Septums Endsystolische Dicke des interventrikulären Septums Enddiastolische Dicke der linksventrikulären Hinterwand Endsystolische Dicke der linksventrikulären Hinterwand	Rechter Ventrikel Enddiastolischer Diameter Diastolische Wanddicke RV/LV-Quotient TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) im M-Mode
Trikuspidalklappe und rechtes Atrium Diameter rechtes Atrium Maximaler Druckgradient über der Trikuspidalklappe Trikuspidalinsuffizienz Diameter der Vena cava inferior	Mitralklappe und linkes Atrium Diameter linkes Atrium systolisch ES-Abstand Dezelerationszeit der E-Welle Transmitrale Einstromgeschwindigkeiten PISA= proximal isovelocity surface area Mitralinsuffizienz
Aortenklappe Aorta descendens Amplitude Maximale Geschwindigkeit über der Klappe Maximaler Druckgradient über der Klappe Mittlerer Druckgradient über der Klappe Aortenklappen-Öffnungsfläche Aortenklappeninsuffizienz Pressure-Halftime	Pulmonalklappe Maximalgeschwindigkeit über der Klappe Maximaler Druckgradient über der Klappe Pulmonalinsuffizienz
Perikarderguss diastolisch	

Tabelle 4: Echokardiografisch gemessene Parameter

3.2.2 Computertomografie

Um ein detailliertes Bild der Anatomie des Aortenklappenkomplexes und der Gefäße für den transfemorale Zugang zu erhalten wurde als Teil unserer klinischen Routineuntersuchung bei allen Patienten eine Ganzkörper-Mehrschicht-Computertomografie durchgeführt. Die Aufnahmen reichten mindestens von der Lungenspitze bis zu den Femoralgefäßen. Es wurde das SOMATOM® Definition Flash (Siemens AG, Forchheim, Deutschland), ein Dual Source Computertomographiesystem (DSCT) der zweiten Generation verwendet. Dieses CT-Gerät verfügt über zwei Röntgenstrahler und zwei Detektoren. Die bildgebenden Parameter wurden zu Referenzzwecken folgendermaßen eingestellt: Röntgenröhrenstrom 444 mAs, Spannung 100kVp und Anlagetisch 3,4. Zur Untersuchung applizierte man allen Patienten das Kontrastmittel Iomeron 350 (Bracco, Mailand, Italien), das 350 mg Iod/ml enthält. Es wurde mit einer Geschwindigkeit von 4 ml/s infundiert und anschließend mit 100 ml Kochsalzlösung gespült. Die Aufnahmen wurden, 10 Sekunden nachdem die Aorta ascendens eine Kontrasterhöhung auf über 100 Hounsfield Einheiten erreichte, von kranial nach kaudal erstellt.

In den DSCT-Aufnahmen wurden auf Annulus-, LVOT- und Sinus-Valsalva-Ebene der minimale und maximale Diameter, der Umfang und die Fläche vermessen. Der Diameter wurde auch in Höhe des sinutubulären Übergangs und der Aorta ascendens beurteilt. Der Abstand der Ostien der linken und rechten Koronararterie von der Klappenebene wurde gemessen, um eine spätere Verlegung durch die Klappensegel zu vermeiden. Die Verkalkungen wurden anhand des CALL-Scores quantifiziert: C für die Commisure (Kommisuren), A für Annulus, L für LVOT und L für Leaflet (Klappensegel). Es wurde jeweils für jedes betroffene Klappensegel ein Punkt vergeben von 1 bis 3. Sehr starke Kalkauflagerungen wurden als Bulky bezeichnet. Außerdem wurden die Verkalkung der Aorta und der Iliacal- und Femoral-Gefäße näher beschrieben sowie die Gefäßdurchmesser dieser Gefäße an der engsten Stelle gemessen (Tabelle 5).

Computertomografisch gemessene Parameter	
Annulus Diameter: minimal und maximal Umfang Fläche	LVOT (linksventrikulärer Ausflusstrakt) Diameter: minimal und maximal Umfang Fläche
Sinus Valsalva Zirkumferenz Fläche Diameter	Aorta Diameter Sinutubulärer Übergang Diameter Aorta ascendens Verkalkungen der Aorta Kinking der Aorta
Abstand Ostien Abstand linkes Koronargefäß Abstand rechtes Koronargefäß	Verkalkung der Aortenklappe CALL-Score Bulky
Peripherie: Diameter Iliaca communis links- und rechtsseitig Diameter Arteria femoralis communis links- und rechtsseitig Verkalkungen iliacal und femoral Kinking iliacal und femoral	

Tabelle 5: Computertomografisch gemessene Parameter

Für alle Patienten wurde der Area Cover Index wie folgt berechnet:

$$\text{Area Cover Index} = \frac{(\text{Prothesenfläche} - \text{Klappenfläche im mCT})}{\text{Prothesenfläche}} * 100$$

Die Annulus-Exzentrizität, also der effektive Annulus-Diameter, wurde definiert als:

$$\text{Annulus - Exzentrizität} = \left(1 - \frac{\text{minimaler Annulusdiameter}}{\text{maximaler Annulusdiameter}}\right) * 100$$

Diese genauen Vermessungen und Berechnungen sind notwendig für die Evaluation der Eignung der Patienten für das TAVI-Verfahren, zur Auswahl der Prothesenart und Prothesengröße sowie für die Wahl der Punktionsstelle.

3.2.3 Laboruntersuchung

Um eine Vergleichsbasis zu erhalten, wurde bei allen Patienten bei Aufnahme, also präinterventionell, eine Laboruntersuchungen durchgeführt. Anschließend wurde innerhalb der ersten 24 Stunden nach TAVI eine erste Blutkontrolle durchgeführt, danach in der Regel täglich.

Zur Routine-Laboruntersuchung wurden mindestens gezählt:

- kleines Blutbild mit Hämoglobin, um Blutverlust quantifizieren zu können
- CRP und Leukozyten als Entzündungsparameter
- Kreatinin und Glomeruläre Filtrationsrate zur Evaluation der Nierenfunktion vor Kontrastmittelgabe
- TSH zur Evaluation der Schilddrüsenfunktion vor Kontrastmittelgabe
- kardiale Biomarker: Troponin T, CK, CK-MB und pro-BNP, um gegebenenfalls einen Anstieg bei einem Myokardschaden rasch erkennen zu können

3.2.4 Anamnese und klinische Untersuchung

Die Anamnese und klinische Untersuchung erfolgte innerhalb der klinischen Routine vom behandelnden Arzt bei Aufnahme und täglich im stationären Verlauf (Tabelle 6). Routinemäßig wurden Vordiagnosen, die Patientenanamnese und die Medikation bei Aufnahme dokumentiert. Insbesondere kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Risikofaktoren wurden evaluiert. Ein besonderer Fokus wurde hier auf vorangegangene perkutane Koronarinterventionen, Bypass- und Klappenoperationen gelegt. Als besonders relevante Nebendiagnosen wurde die periphere arterielle Verschlusskrankung, ein vorangegangenes neurologisches Ereignis, eine positive Blutungsanamnese und Niereninsuffizienz stets evaluiert. Wie üblich, wurden die Medikation bei Aufnahme, insbesondere die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern, sowie Allergien und Unverträglichkeiten erfragt.

Fokussierte Anamnese	
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen Perkutane Koronarintervention Vorausgegangene Bypass-Operation Vorausgegangene Klappen-Operation Vorausgegangene TIA oder Schlaganfall Periphere arterielle Verschlusskrankung Positive Blutungsanamnese Niereninsuffizienz und evtl. Dialysepflichtigkeit	Kardiovaskuläre Risikofaktoren Diabetes mellitus ggf. Therapie Arterielle Hypertonie Positive Familienanamnese Hyperlipidämie Nikotinabusus
Allergien gegenAuf Medikamente gegenAuf Kontrastmittel	P2Y12-Loading Medikation bei Aufnahme

Tabelle 6: Dokumentation der fokussierten Anamnese

Bei der körperlichen Untersuchung wurden die einzelnen Organsysteme wie unten beschrieben untersucht (Tabelle 7).

Fokussierte körperliche Untersuchung	
Herzkreislauf-System Herzfrequenz Blutdruck Herz-Auskultation: Herzgeräusche und Fortleitung, Herztöne, Herzspitzenstoß, Perikardreiben Ödeme	Gefäßsystem Pulsstatus, insbesondere Leistenpulse Allen-Test Anzeichen für pAVK
Atemwege und Lunge Atemfrequenz Sauerstoffsättigung Atemmuster Klopfschall Atemgeräusche Nebengeräusche Stridor Pleurareiben	Abdomen Druckdolenz Darmgeräusche Leber: Größe, Konsistenz, Druckdolenz Milz Gallenblase Niere und Nierenlager
Kopf und Hals Auffälligkeiten am Kopf und Hals Struma und Schilddrüsenknoten Jugularvenendruck	Nervensystem Hirnnerven Reflexstatus Sensibilität Motorik Pupillen und Lichtreaktion Glasgow-Coma-Scale

Tabelle 7: Dokumentation der fokussierten körperlichen Untersuchung

Die Dokumentation erfolgte sowohl digital in unserer Datenbank als auch konventionell in der Patientenakte.

3.3 Beschreibung des Device und prozedurale Details

Die SXT besteht aus einem trikuspiden Rinderperikard-Gewebe mit einem Kobalt-Chrom-Stützrahmen. Es gibt drei kommerziell erhältliche Prothesengrößen: 23 mm, 26 mm und 29 mm. Diese werden durch 16 Fr, 18 Fr oder 20 Fr-große Sheath-Systeme implantiert. Zum Einsatz kommt der Novaflex Einführkatheter, welcher an seiner proximalen Spitze mit einem ballon-expandierbaren System ausgestattet ist (Abbildung 13).

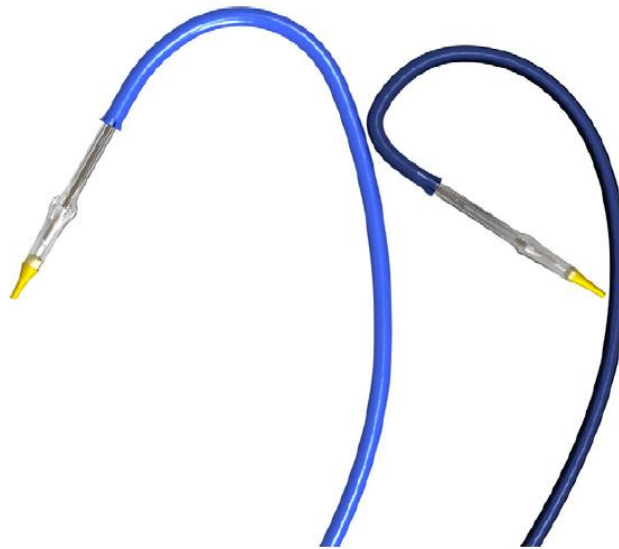


Abbildung 13: Vergleich der Flexibilität des alten Commander-Einführungskatheters, hellblau auf der linken Seite abgebildet, und des neuen NovaFlex-Einführungskatheters, dunkelblau auf der rechten Seite abgebildet (aus Binder, Rodes-Cabau et al. 2013)

Die S3 besteht aus einem trikuspidem Rinderperikard-Gewebe mit einem vorgefalteten Kobalt-Chrom-Rahmen. Die Einflussebene der Klappe ist von einem äußeren Polyethylen- Terephthalat Cuff umstülpt. Der Einführkatheter erlaubt durch ein Rad zur größeren Drehung und ein Rädchen zur Feinjustierung die aktive Flexibilität während der Implantation. Aktuell sind auf dem Markt Klappen der Größe 23 mm, 26 mm und 29 mm erhältlich. Die Implantation erfolgt mit dem expandierbaren eSheath unter Benutzung der aktiv flexiblen Einführ-Systeme in den Größen 14 Fr für die 23 und 26 mm Klappen und 16 Fr für die 29 mm große Klappe.

Alle TAVI-Prozeduren wurden unter Lokalanästhesie über den transfemorale Zugangsweg im Herzkatheterlabor durchgeführt. Es erfolgte eine Punktion der Arteria femoralis oder ein chirurgischer Schnitt zur Freilegung des Gefäßes. Anschließend wurde ein eSheath in die Femoralarterie eingeführt und in Seldinger-Technik ein Führungsdraht unter Röntgenkontrolle in den linken Ventrikel vorgeschoben. Die Ballon-Valvuloplastie erfolgte unter Rapid Pacing. Die Position der Prothese wurde vor Expansion über die Angiografie der Aortenwurzel mithilfe eines Pigtail-Katheters unter Durchleuchtung überprüft. Auch die endgültige Positionierung wurde anhand der Angiografie der Aortenwurzel kontrolliert und dokumentiert. Die Entscheidung über die Durchführung der Vor- und/oder Nachdilatation wurde dem Operateur überlassen. Periinterventionell erfolgte keine TEE. Während des Eingriffs wurde unfractioniertes Heparin in einer Dosierung von 50 – 70 IE/kg KG oder Bivalirudin verabreicht. Die perioperative Plättchenhemmung erfolgte als Aufsättigungstherapie mit 300 oder 600 mg Clopidogrel, anschliessend 75 mg Clopidogrel täglich für 3 Monate und 100 mg ASS lebenslang. Wenn eine orale Antikoagulation indiziert war, wurde sie als Monotherapie fortgeführt.

3.4 Definitionen und Interessenpunkte

Der primäre Endpunkt war die Inzidenz der Aortenklappeninsuffizienz, welche sich in der echokardiografischen Untersuchung bei Krankenhausentlassung = oder > gering (mild) darstellte. Andere Ergebnisse von Interesse waren post-TAVI-AI, welche sich in der Angiografie = oder > gering (mild) darstellte, Blutungs- und vaskuläre Komplikationen und die Gesamtmortalität in der 30-Tage-Nachsorge.

Die residuelle Aortenklappeninsuffizienz wurde nach Implantation der gewählten Klappe im Herzkatheterlabor anhand supra- und subvalvulärer Angiographie nach Zurückziehung des Führungsdrahtes aus dem linken Ventrikel beurteilt. Es wurde eine Aortographie in der 30° RAO-Projektion und 40° LAO-Projektion über mehrere Herzzyklen hinweg aufgenommen. Die verbrauchte Kontrastmittelmenge variierte zwischen 25 und 30 ml mit einer Flussrate von 15 ml/min. Die Einteilung der Ausprägung der Aortenklappeninsuffizienz post-TAVI erfolgte anhand visueller Einschätzung durch zwei erfahrene Operateure nach der Methode von Sellers et al (Khalique, Hahn et al. 2014). Es werden folgende Kategorien unterschieden: keine bis minimale AI, milde AI, leichte AI, moderate AI und schwere AI (Tabelle 8). Während der Nachsorge wurde die Aortenklappeninsuffizienz in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der aktuellen VARC-2-Definitionen durch transthorakale Doppler-Echokardiografie beurteilt. Die Ausdehnung der postinterventionellen Aortenklappeninsuffizienz wurde semiquantitativ durch Messung des Anteils des Prothesenumfangs, der in der kurzen Achse durch den Insuffizienz-Jet verdeckt wurde, bestimmt.

Grad	Doppler-Echokardiografische Einteilung:	Angiografische Einteilung nach Seller:
0	Keine	Kein Rückfluss im Farbdoppler sichtbar
I	Mild	Minimaler Jet im atrioventrikularen (AV)- Kurz-Achsen-Schnitt Rückstrom einer geringen KM-Menge in den LV während der Diastole, es wird nicht die ganze Herzhöhle gefüllt und das KM wird während jedes Herzzyklus ausgespült
II	Leicht	Länge des AI-Jets < 10% der AV-Annulus-Zirkumferenz im Kurz-Achsen-Schnitt Kompletter LV wird in Diastole mit KM gefüllt, weist aber eine niedrigere KM-Konzentration als die Aorta ascendens auf
III	Mäßig	Länge des AI-Jets 10-30% der AV-Annulus-Zirkumferenz im Kurz-Achsen-Schnitt Kompletter LV wird in Diastole mit KM gefüllt und gleicht der KM-gefüllten Aorta ascendens
IV	schwer	Länge des AI-Jets >30% der AV-Annulus-Zirkumferenz im Kurz-Achsen-Schnitt Kompletter LV wird in Diastole mit KM gefüllt und weist eine höhere KM-Konzentration auf als die Aorta ascendens

Tabelle 8: Einteilung der Aortenklappeninsuffizienz modifiziert nach (Genereux, Head et al. 2013)

Der device success und Definitionen des Endpunkts wurden nach dem aktuellen VARC-2 Konsensus definiert (Clavel, Pibarot et al. 2014).

Die Gesamtmortalität ist in klinischen Studien stets ein wichtiger Endpunkt (Tabelle 9). In den VARC-2-Kriterien wurde verdeutlicht, wie wichtig es für die Beurteilung des Outcomes ist, die genaue Todesursache und den Zeitpunkt zu klären. Um ein besseres Verständnis für die intraprozeduralen Komplikationen

zu bekommen, wurde die unmittelbar prozedural-bedingte Mortalität in die VARC-2-Kriterien eingeführt. Prozedur-bedingte Komplikationen, die in unmittelbarem Versterben des Patienten enden, wurden somit besser identifiziert. Hierzu wurden auch Todesfälle gezählt, zu welchen es auf Grund von Maßnahmen zur Behandlung dieser Komplikationen gekommen ist. In Anlehnung an die chirurgische Definition der prozedural-bedingten Mortalität wurden alle Todesfälle innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI, beziehungsweise während des Krankenhausaufenthaltes nach Implantation gezählt, wenn dieser länger als 30 Tage andauerte.

Für die Beurteilung des Überlebens nach TAVI war vor allem die kardiovaskuläre Mortalität von Interesse. Diese wurde durch die VARC-2-Kriterien exakt definiert. Es wurde unterteilt in Tod aus unmittelbar kardialer Ursache, Tod durch Gefäßerkrankungen mit Ausnahme der Koronargefäße, die bereits besprochenen unmittelbar durch die Prozedur bedingten Todesfälle, weiterhin alle klappenbedingten Todesfälle, einschließlich Klappendysfunktion, der plötzliche oder unbeobachtete Tod sowie der Tod aus unbekannter Ursache. Zu den kardialen Todesfällen gehörten beispielsweise Myokardinfarkt, Herzbeuteltamponade oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz. Die vaskulären Todesursachen bezogen sich auf alle Gefäße mit Ausnahme der Koronarien. Hierzu zählten neurologische Ereignisse, Lungenarterienembolie, Aortenaneurysmaruptur, Aortendissektion oder andere Gefäßerkrankungen (Kappetein, Head et al. 2012).

Gesamtmortalität	
Kardiovaskulär <ul style="list-style-type: none"> • Tod aus unmittelbar kardialer Ursache: z.B. Myokardinfarkt, etc. • Tod durch Gefäßerkrankungen mit Ausnahme der Koronargefäße • alle prozedural-bedingten Todesfälle einschließlich Komplikationen oder deren Behandlung • alle klappenbedingten Todesfälle, einschließlich Klappendysfunktion • Plötzlicher oder unbeobachteter Tod • Tod aus unbekannter Ursache 	Nicht-Kardiovaskulär <ul style="list-style-type: none"> • Tod aus eindeutig nicht-kardialer Ursache: z.B. Trauma, Malignom, Suizid

Tabelle 9: Definition der Gesamtmortalität nach VARC-2 (Kappetein, Head et al. 2012)

Da durch die Prozedur an sich eine Erhöhung der kardialen Biomarker gegeben sein kann ist ein Myokardinfarkt nach TAVI unter Umständen nicht einfach zu diagnostizieren. Um hier keinen Biomarker-Anstieg im Rahmen eines Myokardinfarktes zu übersehen, wurden bei unseren Patienten, wie in VARC-2 empfohlen, regelmäßig Laboruntersuchungen mit Bestimmung der myokardialen Biomarker durchgeführt. Die erste Blutentnahme erfolgte vor Intervention, 12 bis 24 Stunden nach Eingriff und täglich, bis eine deutlich sinkende Tendenz erkennbar war. Als signifikanten Herzenzym-Anstieg werteten wir einen 15-fachen Troponinwertanstieg über die Norm oder einen 5-fach erhöhten CK-MB-Wert. Bei Patienten mit bereits präinterventionell erhöhten Biomarkern musste postinterventionell ein mindestens 50 prozentiger Anstieg des Wertes zu verzeichnen sein. Zur Diagnose wurden neben dem laborchemischen Myokardinfarktnachweis klinische Zeichen wie typische Angina pectoris Symptomatik und neuauftretene oder verschlechterte Dyspnoe und EKG-Veränderungen herangezogen. Auf eine akute myokardiale Schädigung hinweisende EKG-Veränderungen waren ein neuauftretener Linksschenkelblock, neue ST-Strecken-Veränderungen oder eine neue

pathologische Q-Welle in mindestens zwei konkordanten Ableitungen (Abbildung 14).

Alle Myokardinfarkte nach mehr als 72 Stunden post TAVI wurden als spontan gewertet (Kappetein, Head et al. 2012).

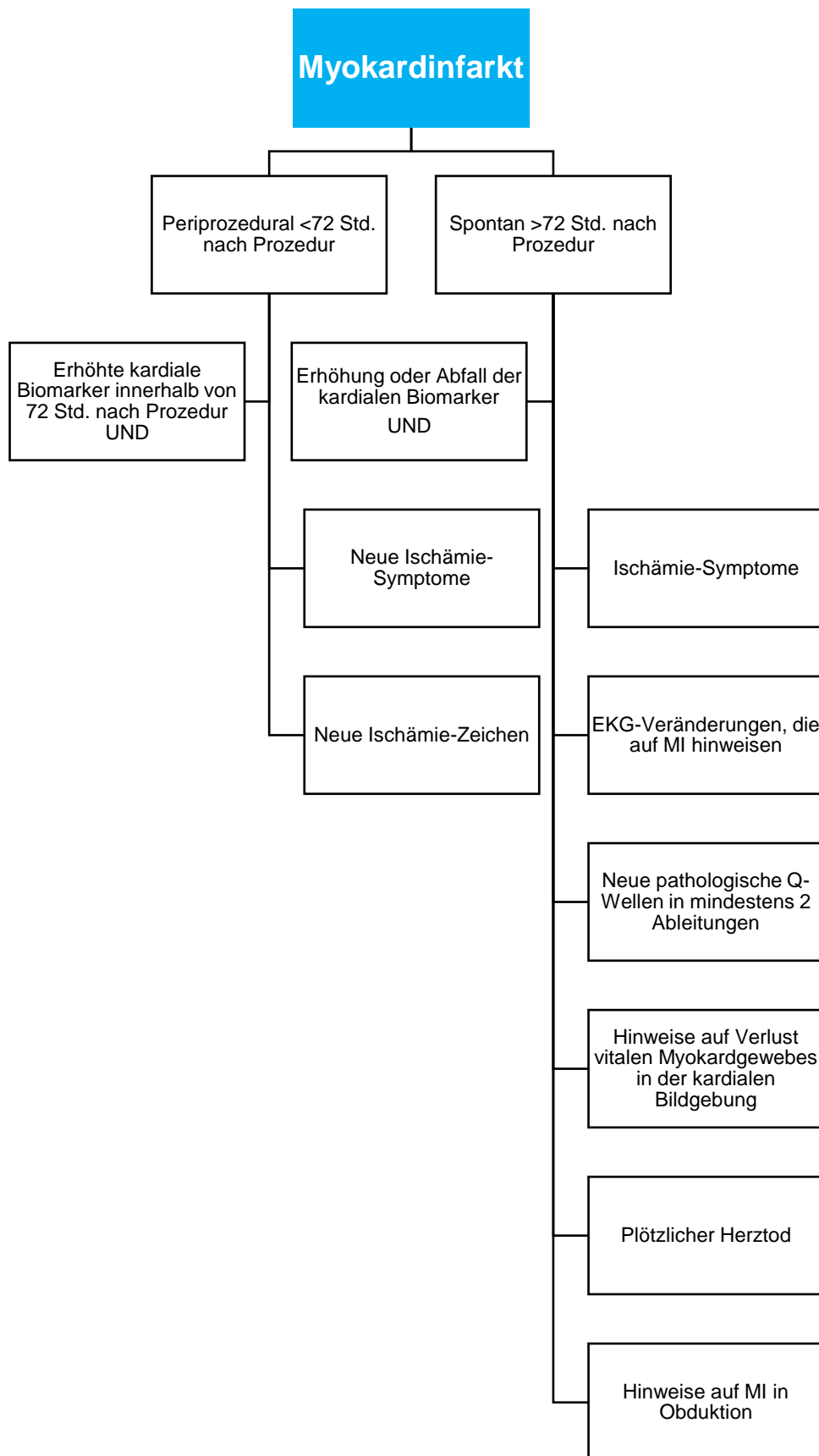


Abbildung 14: Definition von Myokardinfarkt nach VARC-2 (Kappetein, Head et al. 2012)

Eine weitere häufige periprozedurale Komplikation ist der Schlaganfall. Durch starke Verkalkungen in der Klappenebene und den Gefäßen können Kalkpartikel durch Manipulation abgerissen werden und in die zerebrale Gefäßstrombahn gelangen.

Der Schlaganfall kann nach Entstehungsmechanismus in hämorrhagisch und ischämisch eingeteilt werden. Beim hämorrhagischen Schlaganfall kommt es wegen einer zerebralen oder spinalen Dysfunktion auf Grund einer intraparenchymatösen, intraventrikulären oder subarachnoidalen Blutung zum akuten neurologischen Ausfall. Beim ischämischen Schlaganfall kommt es wegen eines Gefäßverschlusses im zentralen Nervensystem zur zerebralen, spinalen oder retinalen Dysfunktion.

Je nach Ausprägung unterteilt man in schweren (disabling) und leichten (non-disabling) Schlaganfall. Die Einteilung in diese Kategorien erfolgt durch qualifizierte Neurologen mit Hilfe der modifizierten Rankin Skala (Tabelle 10 und 11) (Kappetein, Head et al. 2012).

Modifizierte Rankin Skala	
Rankin 0	Kein neurologisches Defizit nachweisbar
Rankin 1	Apoplex mit funktionell irrelevantem neurologischen Defizit
Rankin 2	leichter Apoplex mit funktionell geringgradigem Defizit und/oder leichter Aphasie
Rankin 3	mittelschwerer Apoplex mit deutlichem Defizit mit erhaltener Gehfähigkeit und/oder mittelschwerer Aphasie
Rankin 4	schwerer Apoplex, Gehen nur mit Hilfe möglich und/oder komplette Aphasie
Rankin 5	invalidisierender Apoplex: Patient ist bettlägerig bzw. rollstuhlpflichtig
Rankin 6	Apoplex/tödlicher Ausgang

Tabelle 10: Modifizierte Rankin Skala zur Einteilung des neurologischen Defizits nach Schlaganfall (nach Rankin et al. 1957)

Schlaganfall und TIA:

= akute Episode eines neurologischen Defizites mit min. einem der Kriterien:

- Bewusstseinsveränderung
- Hemiplegie
- Hemiparese
- Taubheitsgefühl oder Sensibilitätsstörung einer Körperhälfte
- Dysphasie oder Aphasie
- Hemianopie
- Amaurosis fugax
- andere neurologische schlaganfalltypische Symptome oder Zeichen

Schlaganfall:

Fokales oder globales neurologisches Defizit
> 24 Std. Dauer

oder

fokales oder globales neurologisches Defizit < 24 Std. Dauer, wenn in der Bildgebung eine neu aufgetretene cerebrale Blutung oder Ischämie vorliegt

oder

Tod wegen des neurologischen Defizites

TIA:

Fokales oder globales neurologisches Defizit von < 24 Std. Dauer ohne Nachweis einer neuen cerebralen Blutung oder Ischämie in der Neuro-Bildgebung

Andere:

Keine andere Genese außer Schlaganfall identifizierbar, welche die klinische Präsentation des Patienten erklären würde (z.B. Hirntumor, Trauma, Infektion, Hypoglykämie, etc.)

Diagnosesicherung muss erfolgen durch:

- Neurologen
- Neurochirurgen
- Neuro-Bildgebung (CT oder MRT)

Tabelle 11: Definitionen von Schlaganfall und TIA nach VARC-2 (Kappetein, Head et al. 2012)

3.5 Patientennachsorge

Die Kontaktaufnahme im Rahmen der Patientennachsorge erfolgte mit dem Patienten selbst oder einem Angehörigen telefonisch oder postalisch. War dies nicht möglich, wurde der betreuende Hausarzt kontaktiert.

Erfragt wurden der allgemeine Zustand des Patienten, das aktuelle Beschwerdebild und die Entwicklung der Symptome im zeitlichen Verlauf nach TAVI. Hier wurden besonders die Dyspnoe in NYHA-Graden, Angina pectoris, Synkopen und Schwindel eruiert. Explizit erfragt wurden des Weiteren Adverse Events wie eine erneute Rehospitalisierung aus kardialer Ursache, die Schrittmacherimplantation, Blutung oder Änderung der Medikation. Bei Auftreten dieser, wurden die externen Befunde angefordert und durch uns intern reevaluiert.

Bei Versterben eines Patienten wurde in allen Fällen ein Sterbebrief angefordert, sodass die Todesursache nachvollzogen werden konnte.

Die klinische Nachsorge erfolgte bei allen Patienten.

4 Statistische Auswertung

Die Studienpopulation wurde in zwei Gruppen geteilt, je nach Implantation einer der Prothesentypen, S3 oder SXT. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwerte und Standardabweichung dargestellt, kategoriale Variablen als Anteil oder Prozent (%). Die Anpassungsgüte der Verteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test for goodness of fit auf Normalverteilung geprüft. Unterschiede in den Gruppen wurden weiter auf Signifikanz geprüft, kontinuierliche Variablen mit Hilfe des Student's t-Test oder des Wilcoxon rank sum Test und kategoriale Daten mit dem Chi-Quadrat-Tests oder dem Fisher-Exakt-Test. Die Odds-Ratio, das Konfidenz-Intervall und p-Werte wurden durch logistische Regressionsanalysen berechnet, wobei jede Post-TAVI AI in der Echokardiografie als abhängige Variable angesehen wurde.

Die multivariate Analyse enthielt Risikofaktoren, welche eine statistische Assoziation mit der abhängigen Variable zeigten ($p \leq 0.10$). Ein zweiseitiger p-Wert < 0.05 wurde als Indikator für statistische Signifikanz gedeutet. Es wurde die Statistik-Software R-Statistics (Version 3.1.0) für die Analyse verwendet.

5 Ergebnisse

5.1 Baseline Charakteristika und prozedurale Details

Insgesamt wurde bei 454 aufeinanderfolgenden Patienten in unserem Institut entweder die Klappe des Typs S3 (n=100) oder SXT (n=354) implantiert. Zum Datenvergleich wurden die Patienten je nach implantierter Prothesenart in zwei Gruppen zugeteilt. Die Baseline Charakteristika und prozeduralen Details wurden in beiden Gruppen verglichen, wie in Tabelle 12 dargestellt.

Der Altersdurchschnitt war in beiden Gruppen vergleichbar. In der S3-Gruppe waren 46,0% weibliche Patienten vertreten und in der SXT-Gruppe 56,5%. Die Größe und das Gewicht, und folglich auch der BMI, der Patienten in beiden Gruppen waren ebenso vergleichbar. Auch bei den kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

In der S3-Gruppe war die Rate an malignen Grunderkrankungen niedriger als in der Vergleichsgruppe, was auch den niedrigeren EuroSCORE II erklären könnte. Darüber hinaus hatten in der S3-Gruppe mehr Patienten starke Dyspnoe mit NYHA-Klasse >II.

Demografische und Baseline Charakteristika			
	Sapien 3 n=100	Sapien XT n=354	p-Wert
Alter (in Jahren)	79.3±8.1	80.1±7.6	0.42
Weibliches Geschlecht (in %)	46 (46.0)	200 (56.5)	0.11
EuroSCORE II	5.6±5.3	8.1±6.3	<0.001
Größe (in cm)	167.7±9.8	166.5±9.3	0.21
Gewicht (in kg)	73.6±13.7	72.8±15.9	0.27
Body Mass Index	26.2±4.3	26.2±5.3	0.89
Diabetes (in %)	24 (24.0)	97 (27.4)	0.09
Arterieller Hypertonus (in %)	84 (84.0)	287 (81.1)	0.41
NYHA-Grad ≥ 2	96 (96.0)	280 (79.1)	<0.01
Serum-Kreatinin vor TAVI (in mg/dl)	1.52±1.4	1.47±1.24	0.72
Chronische Niereninsuffizienz (in %)	33 (33.0)	120 (33.9)	0.45
- davon dialysepflichtig	7 (7.0)	23 (6.5)	
Koronare Gefäßerkrankung (in %)			0.07
- keine	41 (41.0)	158 (44.6)	
- Ein-Gefäß-Erkrankung	25 (25.0)	51 (14.4)	
- Zwei-Gefäß-Erkrankung	10 (10.0)	49 (13.8)	
- Drei-Gefäß-Erkrankung	24 (24.0)	96 (27.2)	
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (in %)	8 (8.0)	41 (11.6)	0.35
Bypass-Operation in der Vorgeschichte (in %)	9 (9.0)	41 (11.6)	0.35
Koronarintervention in der Vorgeschichte (in %)	38 (38.0)	118 (33.3)	0.29
Malignom (in %)	4 (4.0)	54 (15.3)	<0.01
Vorhofflimmern (in %)	19 (19.0)	101 (28.5)	0.11

Tabelle 12: Demografische und Baseline Charakteristika [n ± Standardabweichung, (%)]

Die durchschnittliche Implantationszeit war in der S3-Gruppe signifikant kürzer. Die Prä-/Post-Dilatation wurde weniger häufig in der S3-Gruppe durchgeführt, wie aus Tabelle 13 ersichtlich.

Prozedurale Charakteristika			
	Sapien 3 n=100	Sapien XT n=354	p-Wert
TAVI in Bioprothese (in %)	5 (5.0)	18 (5.1)	0.98
Durchführung der Prädilatation (in %)	85 (85.0)	344 (97.2)	<0.001
Prothesengröße (in %)			0.01
- 23 mm	43 (43.0)	97 (27.4)	
- 26 mm	39 (39.0)	189 (53.4)	
- 29 mm	18 (18.0)	68 (19.2)	
Durchführung der Postdilatation (in %)	9 (9.0)	344 (97.2)	0.98
Prozedur-Dauer (in Minuten)	53.3±20.5	102.5±47.0	<0.001

Tabelle 13: Prozedurale Charakteristika im Vergleich

Es wurden, bis auf einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit einer eingeschränkten LV-Funktion in der S3-Gruppe im Vergleich zur STX-Gruppe, keine signifikanten Unterschiede in den Ausgangswerten der echokardiografischen Parameter gefunden (Tabelle 14).

Echokardiografische Messungen			
	Sapien 3 n=100	Sapien XT n=354	p-Wert
Aorten-Klappenöffnungsfläche (in cm ²)	0,7 ±0,1	0,7 ±0,2	0,45
Mittlerer Gradient (in mmHg)	39,2 ±13,7	40,4 ±15,5	0,56
Linksventrikuläre Pumpfunktion <50%	43 (43%)	112 (21,6%)	<0,001
Schwere Aortenklappeninsuffizienz	20 (20,0%)	49 (13,8%)	0,14
Schwere Mitralklappeninsuffizienz	3 (3,0%)	14 (4,0%)	0,51

Tabelle 14: Echokardiografische Baseline-Messungen

Die wichtigsten Unterschiede zwischen beiden Gruppen wurden in den MDCT-Parametern erkennbar, wie in Tabelle 15 dargestellt: Im Vergleich zur STX-Gruppe war in der S3-Gruppe der maximale Annulusdiameter signifikant größer. Der Area Cover Index war kleiner und der Grad der schweren Aortenklappensegel-Verkalkung war höher. Desweiteren waren die Diameter der Arteriae femorales communes in der S3-Gruppe kleiner.

Computertomografische Messungen			
	Sapien 3 n=100	Sapien XT n=354	p-Wert
Effektiver Annulus Diameter (in mm)	24,2 ±2,5	23,4 ±3,8	0,02
Annulus Ebene (in cm ²)	4,95 ±0,86	4,50 ±0,94	0,45
Annulus Perimeter (in mm)	74,5 ±17,2	73,2 ±17,6	0,54
Area cover Index (in %)	9,1 ±9,1	14,8 ±11,1	<0,01
Annulus Exzentrizität (in %)	23,0 ±9,0	23,0 ±8,0	0,89
Ausmaß der Verkalkung der Aortenklappensegel			0,03
- Mild	4 (4,0%)	31 (10,7%)	
- Mäßig	28 (28,0%)	89 (33,9%)	
- Schwer	59 (59,0%)	128 (44,1%)	
Ausmaß der Annulus Verkalkung			0,52
- Mild	33 (33,0%)	96 (33,3%)	
- Mäßig	11 (11,0%)	39 (13,6%)	
- Schwer	2 (2,0%)	16 (5,6%)	
Ausmaß der Verkalkung des LVOT			0,24
- Mild	14 (14,0%)	33 (11,3%)	
- Mäßig	2 (2,0%)	10 (3,4%)	
- Schwer	0	5 (1,7%)	
Distanz zum Ostium der LCA (in mm)	12,8 ±2,4	12,9 ±3,0	0,84
Distanz zum Ostium der RCA (in mm)	14,6 ±3,4	13,6 ±3,4	0,02
Diameter der Arteria femoralis communis an der Einstichstelle (in mm)	8,4 ±1,8	9,2 ±5,8	0,03

Tabelle 15: Computertomografische Baseline-Messungen

5.2 Prozedurale Komplikationen und 30-Tage klinisches Outcome

Im Hinblick auf die periprozeduralen Komplikationen zeigte sich nur bei den neu aufgetretenen Überleitungsstörungen ein Unterschied zwischen den zwei Gruppen: In der S3-Gruppe war die Inzidenz neuer Linksschenkelblöcke (31.0% vs. 13.3%, $p < 0.001$) und neuer AV-Blöcke der Grade II und III (3.0% vs. 5.1%) höher (Tabelle 16).

Periprozedurale Komplikationen			
	Sapien 3 n=100	Sapien XT n=354	p-Wert
Implantation von mehr als 1 Prothese	0	4 (1.1)	-
Neue Erregungsleitungsstörungen:			< 0.001
- Linksschenkelblock	31 (31.0)	47 (13.3)	
- AV-Block II-III°	3 (3.0)	18 (5.1)	
Koronarverlegung	0	3 (0.8)	-
Notwendigkeit einer offenen Operation	0	1 (0.3)	-
Cardiopulmonale Reanimation	2 (2.0)	13 (3.7)	0.43
Annulusruptur	1 (1.0)	4 (1.1)	0.85
Perikardtamponade	1 (1.0)	5 (1.4)	0.77
Erfolg der Prozedur	98 (98.0)	329 (92.9)	0.06

Tabelle 16: Periprozedurale Komplikationen

Die Inzidenz des primären Interessenendpunktes, der signifikanten AI in der echokardiografischen Untersuchung bei Krankenhausentlassung, war nach S3-Implantation seltener zu sehen als nach SXT-Implantation (2.1% vs. 8.8%, $p<0.01$) (Tabelle 17).

Echokardiografische Befunde bei Entlassung			
	Sapien 3 n=100	Sapien XT n=354	p-Wert
Mittlerer Gradient über der Prothese (in mmHg)	11.8±4.2	11.2±3.64	0.21
Transvalvuläres Prothesenleck	2 (2.0)	12 (3.4)	0.74
Paravalvuläres Prothesenleck	35 (35.0)	208 (58.8)	<0.001
Regurgitation > I Grad	2 (5.4)	6 (2.9)	0.24
Lokalisierung des paravalvulären Lecks			0.90
- Acoronarer Sinus	11 (31.4)	53 (25.5)	
- Linker Koronarsinus	12 (34.3)	67 (32.2)	
- Rechter Koronarsinus	12 (34.3)	88 (42.3)	

Tabelle 17: Echokardiografische Befunde bei Entlassung

In der Angiographie war die Inzidenz der signifikanten AI signifikant geringer in der S3-Gruppe als in der SXT-Gruppe 0% vs. 4.8%, $p < 0.01$. Des Weiteren war in der Angiographie das Auftreten von Aortenklappeninsuffizienz post-TAVI jeglicher Ausprägung signifikant seltener mit der S3-Klappe im Vergleich zur SXT-Prothese (31.9% vs. 59.6%, $p < 0.01$) (Abbildung 17).

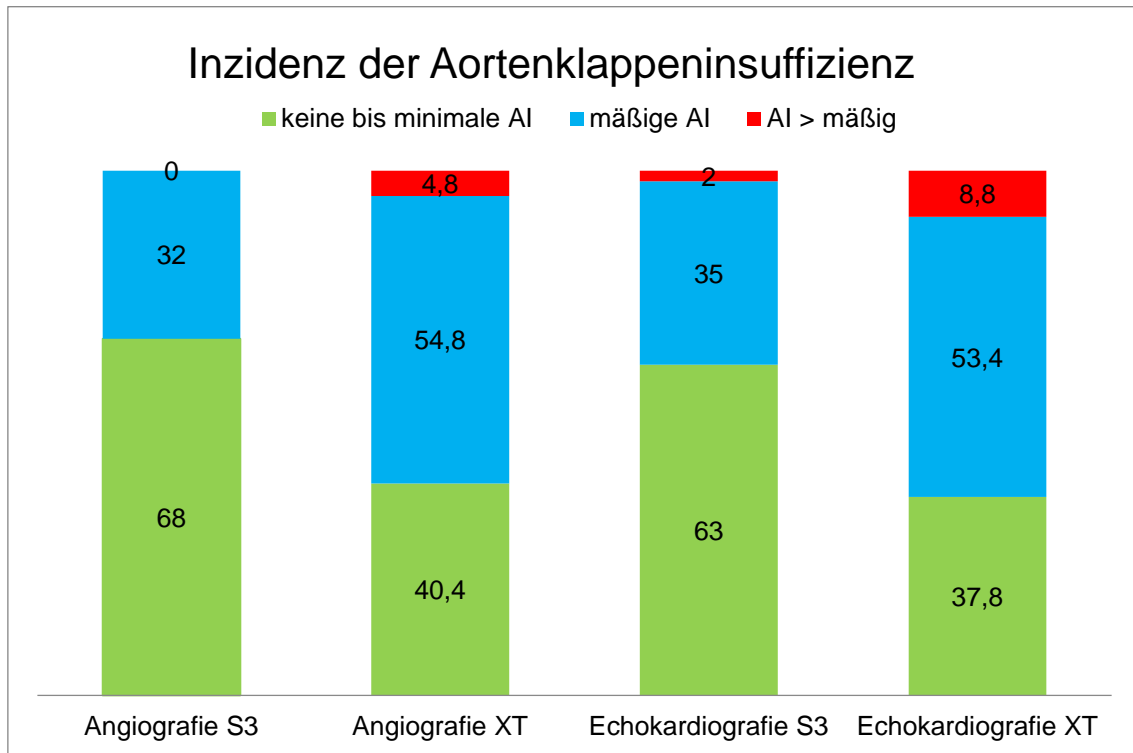


Abbildung 15: Inzidenz der Aortenklappeninsuffizienz nach TAVI- Evaluation mittels Echokardiografie und Angiografie

In der multivariaten Analyse wurde der Klappentyp, als ein unabhängiger Prädiktor der postinterventionellen Aortenklappeninsuffizienz gefunden und die S3-Klappe als protektiver Faktor indentifiziert (Odds-Ratio 0.36; 95% CI 0.18 – 0.72) (Tabelle 18).

Risiko Prädiktor	Univariat			Multivariat		
	OR	(95% CI)	p-Wert	OR	(95% CI)	p-Wert
Geschlecht	1,35	(0,94-1,96)	0,11			
NYHA \geq II	1,46	(0,87-2,46)	0,16			
LVEF<50%	0,58	(0,36-0,94)	0,03	0,83	(0,49-1,43)	0,51
Vordilatation	4,61	(1,54-13,76)	<0,01	3,01	(0,96-9,43)	0,06
Verkalkung der Aortenklappen- segel	0,98	(0,46-2,09)	0,95			
Aortenannulus- Diameter	0,98	(0,92-1,03)	0,42			
Aortenannulus- Fläche	0,79	(0,63-0,99)	0,04	0,82	(0,65-1,03)	0,09
Area Cover Index	0,98	(0,96-1,00)	0,05			
S3-Prothesen- Implantation	0,48	(0,30-0,77)	<0,01	0,54	(0,33-0,89)	0,02

Tabelle 18: Prädiktoren von postinterventioneller AI in der univariaten und multivariaten Analyse

Wir analysierten die Inzidenz und Schwere der postinterventionellen Aortenklappeninsuffizienz in Subgruppen von jeweils 50 Patienten (Abbildung 17). Ziel war es, den möglichen Einfluss durch die Lernkurve des Operators zu erkennen. Nach 100 SXT-Implantationen wurde die Rate an ausgeprägter Aortenklappeninsuffizienz gesenkt. Trotzdem war die Aortenklappeninsuffizienz mit der S3-Prothese insgesamt niedriger als mit der Vorgängerversion.

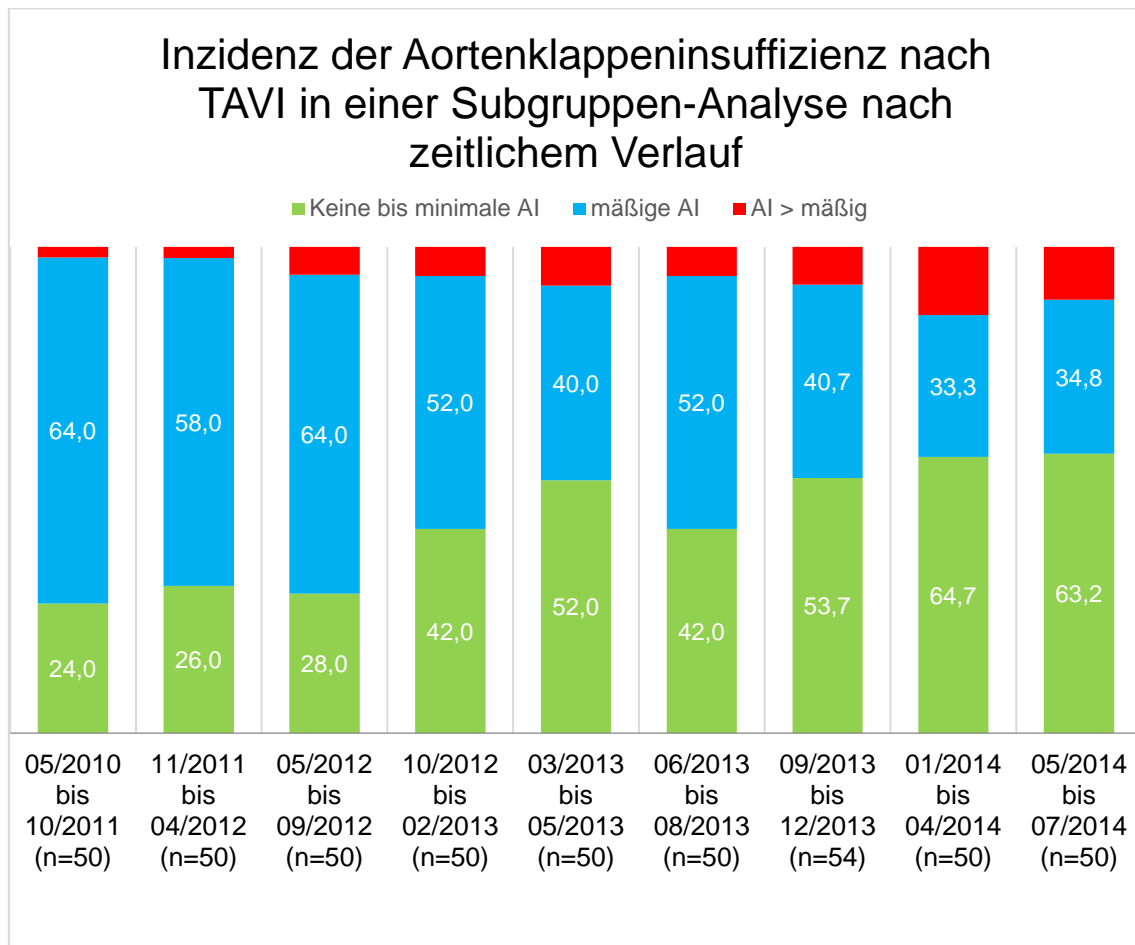


Abbildung 16: Inzidenz der Aortenklappeninsuffizienz in einer Subgruppen-Analyse nach zeitlichem Verlauf der Prozedur

Nach 30 Tagen verstarben 16 Patienten, was einer Mortalität von 3.5% entsprach, ohne Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (1.0% vs. 4.1% $p=0.13$). Die Rate der „minor“ Blutungskomplikationen war in der S3-Gruppe geringer (14.0% vs. 25.1%, $p<0.01$), während sich bezüglich der anderen Komplikationen keine Unterschiede ergaben (Tabelle 19).

Klinisches Outcome nach 30 Tagen, definiert anhand der VARC-2-Kriterien			
	Sapien 3 n=100	Sapien XT n=354	p-Wert
Gesamt-Todesrate	1 (1.0)	15 (4.2)	0.13
Gesamt-Blutungsrate	24 (24.0)	148 (41.8)	0.001
Major/lebensbedrohliche Blutungen	10 (10.0)	59 (16.7)	0.10
Minor Blutung	14 (14.0)	89 (25.1)	0.02
Vaskuläre Komplikationen			0.87
- Minor	11 (11.0)	45 (12.7)	
- Major	7 (7.0)	29 (8.2)	
Akutes Nierenversagen	10 (10.0)	25 (7.1)	0.53
Schlaganfall	2 (2.0)	6 (1.7)	0.80
Neuer permanenter LSB	22 (22.0)	25 (7.1)	<0.001
Neuer Schrittmacher	12 (12.0)	37 (10.5)	0.59

Tabelle 19: Klinisches Outcome nach 30 Tagen, definiert anhand der VARC-2-Kriterien

6 Diskussion

Unsere Studie ist eine der größten monozentrischen Studien bei der Behandlung von Patienten mit symptomatischer hochgradiger Aortenklappenstenose mittels transfemorale Aortenklappenersatz mit der Ballon-expandierbaren Aortenklappenprothese der zweiten und dritten Generation.

Die Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Die Anwendung der dritten Generation der ballon-expandierbaren S3-Prothese ist, verglichen mit der zweiten Generation, der XT-Prothese, mit einer wesentlich geringeren Inzidenz paravalvulärer Aortenklappeninsuffizienz vergesellschaftet.
2. Die Anwendung der S3 war der einzige unabhängige protektive Prädiktor für das Auftreten der post-TAVI Aortenklappeninsuffizienz bei Entlassung.
3. Im Vergleich zur SXT-Prothese ist das klinische Outcome in Bezug auf Blutungskomplikationen bei der S3-Prothese verbessert. Die Inzidenz neu aufgetretener Überleitungsstörungen ist gestiegen.

Die Aortenklappeninsuffizienz nach TAVI bleibt eine der bedeutendsten Limitationen der TAVI-Prothesen und ist multifaktorieller Genese. Das Auftreten ist insbesondere abhängig von Faktoren, die in Zusammenhang stehen mit der Klappenpositionierung, dem Prothesensizing (Detaint, Lepage et al. 2009, Van Belle, Juthier et al. 2014), der Annulusanatomie, Vorhandensein und Verteilung von Verkalkungen im Bereich der nativen Aortenklappe (Clavel, Pibarot et al. 2014, Khaliq, Hahn et al. 2014) und vor allem dem Prothesentyp (Abdel-Wahab, Mehilli et al. 2014, Van Belle, Juthier et al. 2014). Die Inzidenz der signifikanten Aortenklappeninsuffizienz beträgt in unserer Studie nach SXT-Implantation 8.8%. Sie bewegt sich im Rahmen der in der aktuellen Literatur publizierten Daten von 3 bis 13% (Athappan, Patvardhan et al. 2013, Abdel-Wahab, Mehilli et al. 2014, Van Belle, Juthier et al. 2014). Ebenso ist die von uns beobachtete Rate jeglicher Aortenklappeninsuffizienz nach TAVI mit der SXT 60% und somit auch vergleichbar mit aktuellen Studiendaten (Gilard,

Eltchaninoff et al. 2012, Abdel-Wahab, Mehilli et al. 2014, Amat-Santos, Dahou et al. 2014). Die S3 als dritte Generation der ballon-expandierbaren Prothesen wurde konzipiert, um das Auftreten post-interventioneller paravalvulärer Insuffizienzen zu reduzieren. Im Unterschied zur zweiten Generation SXT hat die S3 einen neuartigen großzelligen Kobalt-Chromium-Rahmen und einen äußeren Polyethylen- Terephthalat-Cuff zur optimierten Koaptation zwischen Prothese und nativer Aortenwand. Aktuelle Studien mit kleiner Patientenpopulation konnten vielversprechende Daten bezüglich des akuten klinischen Outcomes der S3 in Hinblick auf die signifikante Aortenklappeninsuffizienz aufzeigen. Sie betrug in diesen Untersuchungen bis zu 4% (Amat-Santos, Dahou et al. 2014). Dies konnten wir mit einer beobachteten Rate von 2% bestätigen.

Die post-interventionelle Aortenklappeninsuffizienz resultiert vor allem aus unvollständiger Apposition des Aortenklappenrahmens an den nativen Klappenring (Piazza, de Jaegere et al. 2008). Während der Gebrauch zu kleiner Prothesen im Sinne eines Undersizings zu einer ausgeprägten paravalvulären Regurgitation führen kann birgt die Verwendung zu großer Klappen die Gefahr der Annulusruptur (Oversizing) (Detaint, Lepage et al. 2009, Barbanti, Yang et al. 2013). Nichtsdestotrotz zeigen unsere Daten, dass die S3 im Vergleich zur SXT ein geringeres Oversizing zur verbesserten Apposition notwendig macht, um post-interventionell geringeres Auftreten der Aortenklappeninsuffizienz nach TAVI zu erreichen (9% vs. 14.8%). Es scheint, als ob man auf Grund des unterschiedlichen Prothesendesigns der beiden Klappentypen verschiedene Algorithmen zur Wahl der Klappengröße der jeweiligen Klappe benötigt. Ein weiterer wichtiger Faktor, der die Hämodynamik der Prothesen verbessert, ist die Nachdilatation mittels Ballon. Die Durchführung der Nachdilatation wird darin begründet, dass die Druckübertragung des Ballons unvollständig erfolgt oder die Klappe auf Grund von starkem Widerstand der Aortenwand unvollständig expandiert (Hahn, Pibarot et al. 2014). Nachdilatation vermindert einerseits in einigen Fällen postinterventionelle Aortenklappeninsuffizienz, erhöht aber andererseits das Risiko für neurologische Ereignisse und Aortenwandverletzungen (Barbanti, Yang et al. 2013, Hahn, Pibarot et al. 2014, Nombela-Franco, Webb et al. 2012). Nach Implantation der S3 wird die Notwendigkeit der Nachdilatation maßgeblich reduziert, wodurch unter anderem

dazu beigetragen wird, dass die Eingriffsdauer bei S3-Implantation erheblich verkürzt werden kann und das Risiko ischämischer Ereignisse reduziert werden könnte.

Die Aortenklappenverkalkung ist ein zur Pathogenese der Aortenklappenstenose beitragender Faktor und wurde als bedeutender prognostischer Faktor für das Überleben identifiziert (Amat-Santos, Dahou et al. 2014). Obwohl einerseits das Vorhandensein von Verkalkungen essentiell zur Verankerung und adäquaten Positionierung der ballon-expandierbaren TAVI-Prothese im nativen Aortenklappenring ist, wurden andererseits sowohl die ausgeprägte und asymmetrische Verteilung von Kalkmassen innerhalb der Klappensegel, als auch Kalkzapfen, welche in den LVOT reichen, mit gravierender postinterventioneller paravalvulärer Regurgitation in Verbindung gebracht (Unbehaun, Pasic et al. 2012, Khalique, Hahn et al. 2014). In unserer Studie hat sich eine ausgeprägte Aortenklappenverkalkung nicht als Prädiktor für das Risiko einer postinterventionellen Aortenklappeninsuffizienz bestätigt.

Nach Implantation der Vorgängermodelle der ballonexpandierbaren Klappen wurde eine signifikante Aortenklappeninsuffizienz mit erhöhter Mortalität assoziiert (Kodali, Williams et al. 2012, Genereux, Head et al. 2013, Toggweiler, Humphries et al. 2013). In unserer Studie betrug die 30-Tages-Mortalität innerhalb des Patientenkollektivs mit der SXT-Klappe 4.2%, ähnlich zu bereits publizierten Studien, allerdings numerisch höher als im S3-Patientenkollektiv (1.0%, $p=0.13$). Diese Beobachtung muss jedoch mit Vorsicht interpretiert werden. Zunächst ist die Fallzahl der Patienten mit S3-Implantation zur Detektion der Mortalität nicht ausreichend gepowert. Des Weiteren haben die Patienten, welche eine S3-Prothese erhielten, einen im Vergleich zur SXT-Gruppe niedrigeren Euroscore II. Ebenso haben diese signifikant seltener Blutungskomplikationen erlitten, sodass hier ein positiver Einfluss auf die Überlebensrate gegeben sein kann. Schließlich war die Lernkurve des Operators mit der SXT-Prothese weniger steil als mit der S3-Prothese. Eine neue Beobachtung unserer Studie ist die Verdopplung der Rate an neu aufgetretenen Überleitungsstörungen mit der S3-Prothese im Vergleich zur SXT-Klappe, obwohl eine ähnliche Anzahl neuer Schrittmacher-Implantationen beobachtet wurde. Die Beurteilung der determinierenden Faktoren dieser postinterventionellen Komplikation sprengt jedoch den Rahmen dieser Arbeit.

Es kann vermutet werden, dass sowohl die größere Anzahl stark verkalkter Aortenklappen in der S3-Population, als auch der neuartige Rahmen der S3-Prothese, welcher mit größeren Winkeln zwischen den Streben und ineinander verwobenen Zellreihen für höhere radiale Expansionskraft sorgt, die Rate neuer Überleitungsstörungen erhöhen könnte (Meredith, Worthley et al. 2014). Schließlich geben unsere Ergebnisse starken Anhalt zur Annahme, dass limitierende und lebensgefährliche Komplikationen der TAVI-Prozedur mit der S3-Prothese reduziert werden können.

7 Zusammenfassung

Mit zunehmender Erfahrung der Operateure und optimierten technischen Verbesserungen der Klappenprothesen wird der transfemorale Aortenklappenersatz (TAVI) als eine häufige Behandlungsoption nicht nur für Patienten eingesetzt, welche als nicht-operabel oder als Hoch-Risiko-Patienten für einen chirurgischen Klappenersatz eingestuft werden, sondern auch für solche mit intermediärem operativen Risiko.

Die Anwendung ballon-expandierbarer Aortenklappen-Prothesen wurde im Hinblick auf die Inzidenz des Device success, der postprozeduralen Aortenklappeninsuffizienz und neuauftretenden Schrittmacherpflichtigkeit als überlegen gegenüber selbst-expandierenden Prothesen bestätigt.

Die signifikante paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz als eine maßgebliche Limitation der TAVI-Prothesen wurde bereits als unabhängiger Prädiktor der Mortalität im Kurz- und Langzeit-Follow-Up identifiziert.

Aktuelle Studiendaten (mit geringer Patientenpopulation) konnten bereits vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich des klinischen Outcomes aufzeigen.

Um die Unterschiede in der Leistung der neueren S3-Prothese und der SXT-Prothese der älteren Generation besser zu beurteilen, analysierten wir das Outcome aller aufeinanderfolgenden Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose, bei welchen ein kathetergestützter transfemorale Aortenklappenersatz mit einer ballon-expandierbaren Prothese in unserem Institut durch das selbe Team an Operateuren durchgeführt wurde.

Wir konnten zeigen, dass mit der S3 im Vergleich zur SXT eine geringere Rate an signifikanter Aortenklappeninsuffizienz erreicht werden kann und damit einhergehend ein besseres klinisches Outcome nach S3-Implantation erzielt wird.

8 Literaturverzeichnis

Abdel-Wahab, M., J. Mehilli, C. Frerker, F. J. Neumann, T. Kurz, R. Tolg, D. Zachow, E. Guerra, S. Massberg, U. Schafer, M. El-Mawardy, G. Richardt and C. investigators (2014). "Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial." JAMA **311**(15): 1503-1514.

Adams, D. H., J. J. Popma and M. J. Reardon (2014). "Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis." N Engl J Med **371**(10): 967-968.

Amat-Santos, I. J., A. Dahou, J. Webb, D. Dvir, J. G. Dumesnil, R. Allende, H. B. Ribeiro, M. Urena, J. M. Paradis, R. DeLarochelliere, E. Dumont, S. Bergeron, C. R. Thompson, S. Pasian, S. Bilodeau, J. Leipsic, E. Larose, P. Pibarot and J. Rodes-Cabau (2014). "Comparison of hemodynamic performance of the balloon-expandable SAPIEN 3 versus SAPIEN XT transcatheter valve." Am J Cardiol **114**(7): 1075-1082.

Aronow, W. S., C. Ahn, I. Kronzon and M. E. Goldman (2001). "Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons." Am J Cardiol **88**(6): 693-695.

Athappan, G., R. D. Gajulapalli, P. Sengodan, A. Bhardwaj, S. G. Ellis, L. Svensson, E. M. Tuzcu and S. R. Kapadia (2014). "Influence of transcatheter aortic valve replacement strategy and valve design on stroke after transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and systematic review of literature." J Am Coll Cardiol **63**(20): 2101-2110.

Athappan, G., E. Patvardhan, E. M. Tuzcu, L. G. Svensson, P. A. Lemos, C. Fraccaro, G. Tarantini, J. M. Sinning, G. Nickenig, D. Capodanno, C. Tamburino, A. Latib, A. Colombo and S. R. Kapadia (2013). "Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature." J Am Coll Cardiol **61**(15): 1585-1595.

Barbanti, M., T. H. Yang, J. Rodes Cabau, C. Tamburino, D. A. Wood, H. Jilaihaw, P. Blanke, R. R. Makkar, A. Latib, A. Colombo, G. Tarantini, R. Raju, R. K. Binder, G. Nguyen, M. Freeman, H. B. Ribeiro, S. Kapadia, J. Min, G. Feuchtner, R. Gurtvich, F. Alqoofi, M. Pelletier, G. P. Ussia, M. Napodano, F. S. de Brito, Jr., S. Kodali, B. L. Norgaard, N. C. Hansson, G. Pache, S. J. Canovas, H. Zhang, M. B. Leon, J. G. Webb and J. Leipsic (2013). "Anatomical and procedural features associated with aortic root rupture during balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement." Circulation **128**(3): 244-253.

Binder, R. K., J. Rodes-Cabau, D. A. Wood, M. Mok, J. Leipsic, R. De Larochelliere, S. Toggweiler, E. Dumont, M. Freeman, A. B. Willson and J. G. Webb (2013). "Transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3: a new balloon-expandable transcatheter heart valve." JACC Cardiovasc Interv **6**(3): 293-300.

Carabello, B. A. (2013). "Introduction to aortic stenosis." Circ Res **113**(2): 179-185.

Clavel, M. A., P. Pibarot, D. Messika-Zeitoun, R. Capoulade, J. Malouf, S. Aggarwal, P. A. Araoz, H. I. Michelena, C. Cuff, E. Larose, J. D. Miller, A. Vahanian and M. Enriquez-Sarano (2014). "Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study." J Am Coll Cardiol **64**(12): 1202-1213.

Cribier, A., H. Eltchaninoff, A. Bash, N. Borenstein, C. Tron, F. Bauer, G. Derumeaux, F. Anselme, F. Laborde and M. B. Leon (2002). "Percutaneous transcatheter implantation of an

aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description." Circulation **106**(24): 3006-3008.

Detaint, D., L. Lepage, D. Himbert, E. Brochet, D. Messika-Zeitoun, B. Iung and A. Vahanian (2009). "Determinants of significant paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve: implantation impact of device and annulus discongruence." JACC Cardiovasc Interv **2**(9): 821-827.

Genereux, P., S. J. Head, R. Hahn, B. Daneault, S. Kodali, M. R. Williams, N. M. van Mieghem, M. C. Alu, P. W. Serruys, A. P. Kappetein and M. B. Leon (2013). "Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature." J Am Coll Cardiol **61**(11): 1125-1136.

Genereux, P., S. Kodali, R. Hahn, T. Nazif, M. Williams and M. B. Leon (2013). "Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement." Minerva Cardioangiol **61**(5): 529-537.

Gensas, C. S., A. Caixeta, D. Siqueira, L. A. Carvalho, R. Sarmiento-Leite, J. A. Mangione, P. A. Lemos, A. S. Colafranceschi, P. Caramori, M. C. Ferreira, A. Abizaid, F. S. Brito, Jr. and I. on behalf of the Brazilian Registry in Transcatheter Aortic Valve Implantation (2014). "Predictors of permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation: Insights from a Brazilian Registry." Int J Cardiol.

Gilard, M., H. Eltchaninoff, B. Iung, P. Donzeau-Gouge, K. Chevreul, J. Fajadet, P. Leprince, A. Leguerrier, M. Lieve, A. Prat, E. Teiger, T. Lefevre, D. Himbert, D. Tchetché, D. Carrie, B. Albat, A. Cribier, G. Rioufol, A. Sudre, D. Blanchard, F. Collet, P. Dos Santos, N. Meneveau, A. Tirouvanziam, C. Caussin, P. Guyon, J. Bosch, H. Le Breton, F. Collart, R. Houel, S. Delpine, G. Souteyrand, X. Favereau, P. Ohlmann, V. Doisy, G. Grolhier, A. Gommeaux, J. P. Claudel, F. Bourlon, B. Bertrand, E. Van Belle, M. Laskar and F. Investigators (2012). "Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients." N Engl J Med **366**(18): 1705-1715.

Hahn, R. T., P. Pibarot, J. Webb, J. Rodes-Cabau, H. C. Herrmann, M. Williams, R. Makkar, W. Y. Szeto, M. L. Main, V. H. Thourani, E. M. Tuzcu, S. Kapadia, J. Akin, T. McAndrew, K. Xu, M. B. Leon and S. K. Kodali (2014). "Outcomes with post-dilation following transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER I trial (placement of aortic transcatheter valve)." JACC Cardiovasc Interv **7**(7): 781-789.

Hayashida, K., T. Lefevre, B. Chevalier, T. Hovasse, M. Romano, P. Garot, E. Bouvier, A. Farge, P. Donzeau-Gouge, B. Cormier and M. C. Morice (2012). "Impact of post-procedural aortic regurgitation on mortality after transcatheter aortic valve implantation." JACC Cardiovasc Interv **5**(12): 1247-1256.

Ishihara, K., M. R. Zile, M. Nagatsu, K. Nakano, M. Tomita, S. Kanazawa, L. Clamp, G. DeFreyte and B. A. Carabello (1992). "Coronary blood flow after the regression of pressure-overload left ventricular hypertrophy." Circ Res **71**(6): 1472-1481.

Jochheim, D., M. Abdel-Wahab, J. Mehilli, J. Ellert, N. Wubken-Kleinfeld, M. El-Mawardi, J. Pache, S. Massberg, A. Kastrati and G. Richardt (2015). "Significant aortic regurgitation after transfemoral aortic valve implantation: patients' gender as independent risk factor." Minerva Cardioangiol **63**(5): 371-379.

Kang, J. W., H. G. Song, D. H. Yang, S. Baek, D. H. Kim, J. M. Song, D. H. Kang, T. H. Lim and J. K. Song (2013). "Association between bicuspid aortic valve phenotype and patterns of valvular

dysfunction and bicuspid aortopathy: comprehensive evaluation using MDCT and echocardiography." JACC Cardiovasc Imaging **6**(2): 150-161.

Kappetein, A. P., S. J. Head, P. Genereux, N. Piazza, N. M. van Mieghem, E. H. Blackstone, T. G. Brott, D. J. Cohen, D. E. Cutlip, G. A. van Es, R. T. Hahn, A. J. Kirtane, M. W. Krucoff, S. Kodali, M. J. Mack, R. Mehran, J. Rodes-Cabau, P. Vranckx, J. G. Webb, S. Windecker, P. W. Serruys and M. B. Leon (2012). "Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document." J Am Coll Cardiol **60**(15): 1438-1454.

Khalique, O. K., R. T. Hahn, H. Gada, T. M. Nazif, T. P. Vahl, I. George, B. Kalesan, M. Forster, M. B. Williams, M. B. Leon, A. J. Einstein, T. C. Pulerwitz, G. D. Pearson and S. K. Kodali (2014). "Quantity and location of aortic valve complex calcification predicts severity and location of paravalvular regurgitation and frequency of post-dilation after balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement." JACC Cardiovasc Interv **7**(8): 885-894.

Kodali, S., P. Pibarot, P. S. Douglas, M. Williams, K. Xu, V. Thourani, C. S. Rihal, A. Zajarias, D. Doshi, M. Davidson, E. M. Tuzcu, W. Stewart, N. J. Weissman, L. Svensson, K. Greason, H. Maniar, M. Mack, S. Anwaruddin, M. B. Leon and R. T. Hahn (2015). "Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes." Eur Heart J **36**(7): 449-456.

Kodali, S. K., M. R. Williams, C. R. Smith, L. G. Svensson, J. G. Webb, R. R. Makkar, G. P. Fontana, T. M. Dewey, V. H. Thourani, A. D. Pichard, M. Fischbein, W. Y. Szeto, S. Lim, K. L. Greason, P. S. Teirstein, S. C. Malaisrie, P. S. Douglas, R. T. Hahn, B. Whisenant, A. Zajarias, D. Wang, J. J. Akin, W. N. Anderson, M. B. Leon and P. T. Investigators (2012). "Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement." N Engl J Med **366**(18): 1686-1695.

Leon, M. B., C. R. Smith, M. Mack, D. C. Miller, J. W. Moses, L. G. Svensson, E. M. Tuzcu, J. G. Webb, G. P. Fontana, R. R. Makkar, D. L. Brown, P. C. Block, R. A. Guyton, A. D. Pichard, J. E. Bavaria, H. C. Herrmann, P. S. Douglas, J. L. Petersen, J. J. Akin, W. N. Anderson, D. Wang, S. Pocock and P. T. Investigators (2010). "Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery." N Engl J Med **363**(17): 1597-1607.

Leon, M. B., C. R. Smith, M. J. Mack, R. R. Makkar, L. G. Svensson, S. K. Kodali, V. H. Thourani, E. M. Tuzcu, D. C. Miller, H. C. Herrmann, D. Doshi, D. J. Cohen, A. D. Pichard, S. Kapadia, T. Dewey, V. Babaliaros, W. Y. Szeto, M. R. Williams, D. Kereiakes, A. Zajarias, K. L. Greason, B. K. Whisenant, R. W. Hodson, J. W. Moses, A. Trento, D. L. Brown, W. F. Fearon, P. Pibarot, R. T. Hahn, W. A. Jaber, W. N. Anderson, M. C. Alu, J. G. Webb and P. Investigators (2016). "Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients." N Engl J Med **374**(17): 1609-1620.

Malouf, J., T. Le Tourneau, P. Pellikka, T. M. Sundt, C. Scott, H. V. Schaff and M. Enriquez-Sarano (2012). "Aortic valve stenosis in community medical practice: determinants of outcome and implications for aortic valve replacement." J Thorac Cardiovasc Surg **144**(6): 1421-1427.

Meredith, I. T., S. G. Worthley, R. J. Whitbourn, P. Antonis, J. K. Montarello, A. E. Newcomb, S. Lockwood, N. Haratani, D. J. Allocco and K. D. Dawkins (2014). "Transfemoral aortic valve replacement with the repositionable Lotus Valve System in high surgical risk patients: the REPRISE I study." EuroIntervention **9**(11): 1264-1270.

- Mohler, E. R., 3rd, F. Gannon, C. Reynolds, R. Zimmerman, M. G. Keane and F. S. Kaplan (2001). "Bone formation and inflammation in cardiac valves." Circulation **103**(11): 1522-1528.
- Nombela-Franco, L., J. G. Webb, P.P. de Jaegere, S. Toggweiler, R.-J. Nuis, A. E. Dager, I. J. Amat-Santos, A. Cheung, J. Ye, R. K. Binder, R. M. van der Boon, N. Van Mieghem, L. M. Benitez, S. Pérez, J. Lopez, J. A. San Roman, D. Doyle, R. DeLarochelliere, M. Urena, J. Leipsic, E. Dumont and J. Rodés-Cabu (2012). "Timing, Predictive Factors, and Prognostic Value of Cerebrovascular Events in a Large Cohort of Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation" Circulation **126**: 3041-3053.
- Otto, C. M., J. Kuusisto, D. D. Reichenbach, A. M. Gown and K. D. O'Brien (1994). "Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies." Circulation **90**(2): 844-853.
- Otto, C. M. and B. Prendergast (2014). "Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction." N Engl J Med **371**(8): 744-756.
- Park, S. J., M. Enriquez-Sarano, S. A. Chang, J. O. Choi, S. C. Lee, S. W. Park, D. K. Kim, E. S. Jeon and J. K. Oh (2013). "Hemodynamic patterns for symptomatic presentations of severe aortic stenosis." JACC Cardiovasc Imaging **6**(2): 137-146.
- Piazza, N., P. de Jaegere, C. Schultz, A. E. Becker, P. W. Serruys and R. H. Anderson (2008). "Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve." Circ Cardiovasc Interv **1**(1): 74-81.
- Sellers, R. D., M. J. Levy, K. Amplatz and C. W. Lillehei (1964). "Left Retrograde Cardioangiography in Acquired Cardiac Disease: Technic, Indications and Interpretations in 700 Cases." Am J Cardiol **14**: 437-447.
- Smith, C. R., M. B. Leon, M. J. Mack, D. C. Miller, J. W. Moses, L. G. Svensson, E. M. Tuzcu, J. G. Webb, G. P. Fontana, R. R. Makkar, M. Williams, T. Dewey, S. Kapadia, V. Babaliaros, V. H. Thourani, P. Corso, A. D. Pichard, J. E. Bavaria, H. C. Herrmann, J. J. Akin, W. N. Anderson, D. Wang, S. J. Pocock and P. T. Investigators (2011). "Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients." N Engl J Med **364**(23): 2187-2198.
- Thanassoulis, G., C. Y. Campbell, D. S. Owens, J. G. Smith, A. V. Smith, G. M. Peloso, K. F. Kerr, S. Pechlivanis, M. J. Budoff, T. B. Harris, R. Malhotra, K. D. O'Brien, P. R. Kamstrup, B. G. Nordestgaard, A. Tybjaerg-Hansen, M. A. Allison, T. Aspelund, M. H. Criqui, S. R. Heckbert, S. J. Hwang, Y. Liu, M. Sjogren, J. van der Pals, H. Kalsch, T. W. Muhleisen, M. M. Nothen, L. A. Cupples, M. Caslake, E. Di Angelantonio, J. Danesh, J. I. Rotter, S. Sigurdsson, Q. Wong, R. Erbel, S. Kathiresan, O. Melander, V. Gudnason, C. J. O'Donnell, W. S. Post and C. E. C. W. Group (2013). "Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis." N Engl J Med **368**(6): 503-512.
- Toggweiler, S., K. H. Humphries, M. Lee, R. K. Binder, R. R. Moss, M. Freeman, J. Ye, A. Cheung, D. A. Wood and J. G. Webb (2013). "5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation." J Am Coll Cardiol **61**(4): 413-419.
- Unbehaun, A., M. Pasic, S. Dreyse, T. Drews, M. Kukucka, A. Mladenow, E. Ivanitskaja-Kuhn, R. Hetzer and S. Buz (2012). "Transapical aortic valve implantation: incidence and predictors of paravalvular leakage and transvalvular regurgitation in a series of 358 patients." J Am Coll Cardiol **59**(3): 211-221.

Vahanian, A., O. Alfieri, F. Andreotti, M. J. Antunes, G. Baron-Esquivias, H. Baumgartner, M. A. Borger, T. P. Carrel, M. De Bonis, A. Evangelista, V. Falk, B. Lung, P. Lancellotti, L. Pierard, S. Price, H. J. Schafers, G. Schuler, J. Stepinska, K. Swedberg, J. Takkenberg, U. O. Von Oppell, S. Windecker, J. L. Zamorano, M. Zembala, E. S. C. C. f. P. Guidelines, C. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of and S. European Association for Cardio-Thoracic (2012). "Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)." Eur J Cardiothorac Surg **42**(4): S1-44.

Van Belle, E., F. Juthier, S. Susen, A. Vincentelli, B. lung, J. Dallongeville, H. Eltchaninoff, M. Laskar, P. Leprince, M. Lievre, C. Banfi, J. L. Auffray, C. Delhay, P. Donzeau-Gouge, K. Chevreul, J. Fajadet, A. Leguerrier, A. Prat, M. Gilard, E. Teiger and F. Investigators (2014). "Postprocedural aortic regurgitation in balloon-expandable and self-expandable transcatheter aortic valve replacement procedures: analysis of predictors and impact on long-term mortality: insights from the FRANCE2 Registry." Circulation **129**(13): 1415-1427.

Zile, M. R. and D. L. Brutsaert (2002). "New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment." Circulation **105**(12): 1503-1508.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ätiologie der Aortenklappenstenose: Morphologie der rheumatischen, kalzifizierten und bikuspiden Aortenklappenstenose (Otto and Prendergast 2014)	9
Abbildung 2: Pathogenese der Aortenklappenkalzifizierung (Otto and Prendergast 2014).....	12
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für die primären und ausgewählte sekundäre Endpunkte der Patienten der PARTNER-Trial (Leon, Smith et al. 2010).....	22
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für die primären Endpunkte und ausgewählte sekundäre Endpunkte (Smith, Leon et al. 2011).....	24
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtmortalität der Patienten nach TAVI vs. operativem Aortenklappenersatz (Adams, Popma et al. 2014)	25
Abbildung 6: Paravalvuläre zirkuläre Aortenklappeninsuffizienz nach TAVI- Implantation in der transösophagealen Echokardiografie (aufgenommen im Klinikum der Universität München, Großhadern)	28
Abbildung 7: Vergleich der Aorteninsuffizienz in verschiedenen Studien aufgeschlüsselt nach Prothesenart (Gilard, Eltchaninoff et al. 2012, Athappan, Patvardhan et al. 2013, Abdel-Wahab, Mehilli et al. 2014, Adams, Popma et al. 2014, Van Belle, Juthier et al. 2014) ..	30
Abbildung 8: Einfluss des Schweregrades des paravalvulären Lecks auf das Outcome bei Patienten nach Behandlung mittels TAVI (Van Belle, Juthier et al. 2014, Kodali, Pibarot et al. 2015)	31
Abbildung 9: Unterschiedliche Prothesentypen für das TAVI Verfahren (John G. Webb et al., Current Status of Transcatheter Aortic Valve Replacement, JACC, 2012)	32
Abbildung 10: Device success der in der CHOICE-Studie verglichenen Prothesenarten (Abdel-Wahab, Mehilli et al. 2014)	34
Abbildung 11: Unabhängige Prädiktoren der signifikanten Aortenklappen-insuffizienz (Jochheim, Abdel-Wahab et al. 2015)	37
Abbildung 12: Sapien XT-Prothese im Vergleich zur S3-Prothese (Binder, Rodes-Cabau et al. 2013).....	40
Abbildung 13: Vergleich der Flexibilität des alten Commander-Einführungskatheters und des neuen NovaFlex-Einführungskatheters (Binder, Rodes-Cabau et al. 2013).....	51

Abbildung 14: Definition von Myokardinfarkt nach VARC-2 (Kappetein, Head et al. 2012)	58
Abbildung 15: Inzidenz der Aortenklappeninsuffizienz nach TAVI- Evaluation mittels Echokardiografie und Angiografie	70
Abbildung 16: Inzidenz der Aortenklappeninsuffizienz in einer Subgruppen-Analyse nach zeitlichem Verlauf der Prozedur	72

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfehlungen für die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (Vahanian, Alfieri et al. 2012)	16
Tabelle 2: Kontraindikationen für das TAVI-Verfahren nach ESC-Leitlinie (Vahanian, Alfieri et al. 2012)	18
Tabelle 3: Entwicklung der Ballon-expandierbaren kathetergestützten Herzklappen (Binder, Rodes-Cabau et al. 2013)	39
Tabelle 4: Echokardiografisch gemessene Parameter	45
Tabelle 5: Computertomografisch gemessene Parameter.....	47
Tabelle 6: Dokumentation der fokussierten Anamnese	49
Tabelle 7: Dokumentation der fokussierten körperlichen Untersuchung.....	50
Tabelle 8: Einteilung der Aortenklappeninsuffizienz modifiziert nach (Genereux, Head et al. 2013)	54
Tabelle 9: Definition der Gesamtmortalität nach VARC-2 (Kappetein, Head et al. 2012).....	56
Tabelle 10: Modifizierte Rankin Skala zur Einteilung des neurologischen Defizits nach Schlaganfall (nach Rankin et al. 1957)	59
Tabelle 11: Definitionen von Schlaganfall und TIA nach VARC-2 (Kappetein, Head et al. 2012)	60
Tabelle 12: Demografische und Baseline Charakteristika	64
Tabelle 13: Prozedurale Charakteristika im Vergleich	65
Tabelle 14: Echokardiografische Baseline-Messungen	66
Tabelle 15: Computertomografische Baseline-Messungen	67
Tabelle 16: Periprozedurale Komplikationen.....	68
Tabelle 17: Echokardiografische Befunde bei Entlassung	69
Tabelle 18: Prädiktoren von postinterventioneller AI in der univariaten und multivariaten Analyse.....	71
Tabelle 19: Klinisches Outcome nach 30 Tagen, definiert anhand der VARC-2-Kriterien.....	73

11 Danksagung

Sehr gerne möchte ich mich an dieser Stelle herzlich bei allen bedanken, die mir bei der Durchführung dieser Arbeit geholfen haben.

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Steffen Massberg, dem Direktor der 1. Medizinischen Abteilung der Klinik der Ludwigs-Maximilians-Universität München, für die Bereitstellung dieser Arbeit bedanken.

Besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Professor Dr. med. Julinda Mehilli, welche mich stets mit größter Unterstützung, fachlichen Anregungen und Ratschlägen in die klinische Wissenschaft eingeführt hat.

Meinem Betreuer, Herrn Dr. med. David Jochheim, möchte ich herzlichst danken für seine große Hilfsbereitschaft. Seine stetige Bemühung, Geduld und sein wertvoller Rat, haben entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Zuletzt möchte ich mich bei Frau Isabelle Belaghauti, Frau Fatima Maimer-Rodrigues und Frau Martina Schulz für Ihre hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung dieser Studie bedanken.

Eidesstattliche Versicherung

Zadrozny, Magda

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Transfemorale Aortenklappenersatz mittels Ballon-expandierbarer Bioprothese der zweiten versus dritten Generation bei Patienten mit hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 28.03.2018

Ort, Datum

Magda Zadrozny

Unterschrift Doktorandin/Doktorand